

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Efecto modulador del consumo de cannabis en la trayectoria del funcionamiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico a dos años de seguimiento

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Teresa Sánchez Gutiérrez

Directores

Celso Arango López
Marta Rapado Castro

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Comisión del Programa de Doctorado en Psicofarmacología y Drogas
de Abuso**



TESIS DOCTORAL

**EFFECTO MODULADOR DEL CONSUMO DE CANNABIS EN LA
TRAYECTORIA DEL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN
ADOLESCENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO A DOS
AÑOS DE SEGUIMIENTO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Teresa Sánchez Gutiérrez

Bajo la dirección de los directores

Dr. Celso Arango López

Dra. Marta Rapado Castro

Madrid, 2014

© Teresa Sánchez Gutiérrez, 2014

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Psicología

Programa de Doctorado en Psicofarmacología y Drogas de Abuso



**Efecto modulador del consumo de cannabis en la
trayectoria del funcionamiento cognitivo en
adolescentes con un primer episodio psicótico a dos
años de seguimiento**

Tesis Doctoral presentada por

TERESA SÁNCHEZ GUTIÉRREZ

Para obtener el grado de Doctora

por la Universidad Complutense de Madrid

Directores:

Dr. Celso Arango López (Universidad Complutense de Madrid)

**Dra. Marta Rapado Castro (Hospital General Universitario Gregorio
Marañón)**

Madrid, 2014

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dr. CELSO ARANGO LÓPEZ, especialista en Psiquiatría y Doctor en Medicina, Director de la Cátedra Alicia Koplowitz-Universidad Complutense de Madrid de Psiquiatría Infantil, Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, España y Catedrático de Psiquiatría, School of Medicine, University of Maryland, E.E.U.U.

Dra. MARTA RAPADO CASTRO, Doctora en Medicina por la Universidad de Navarra, Coordinadora del equipo de investigación en Psiquiatría del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Profesora asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

INFORMAN:

Que el trabajo titulado **“Efecto modulador del consumo de cannabis en la trayectoria del funcionamiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico a dos años de seguimiento”** que presenta la licenciada **Dña. Teresa Sánchez Gutiérrez** en la Facultad de Psicología para optar al título de Doctor ha sido desarrollado bajo nuestra dirección.

Tras su revisión, consideramos que está preparado para su defensa y calificación, por lo que

AUTORIZAN:

La presentación de la citada tesis doctoral

En Madrid, a 1 de abril de 2014



Fdo. Dr. Celso Arango López



Fdo. Dra. Marta Rapado Castro

A todos los adolescentes y sus familias

La marihuana causa amnesia... y otras cosas que no recuerdo

(Woody Allen, New York)

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas las personas que, de algún modo, me han acompañado a lo largo de todo el proceso de elaboración de esta tesis.

A mis directores, el Dr. Celso Arango, por enseñarme qué significa “investigar” en el campo de la salud mental con disciplina, calidad y rigurosidad. Gracias por los conocimientos transmitidos a lo largo de estos cuatro años, su tiempo y aliento. A la Dra. Marta Rapado, por descubrirme cómo es la ciencia vista desde dentro. Gracias por todas las horas de mentorización (nacionales e internacionales), las palabras de ánimo, su ejemplo y por la confianza depositada en mí desde un principio.

A todos mis compañeros del equipo de investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, a los que se han ido y a los que están, por compartir (afortunadamente) más risas que llantos en el día a día. Gracias por la paciencia y el apoyo demostrado. Especialmente, a la Dra. María Mayoral, quien apostó por mí un noviembre de 2009 para entrar a formar parte del grupo de investigación del Hospital Gregorio Marañón. Gracias.

A todos los excelentes profesionales de la Division of Psychiatry Research del Zucker Hillside Hospital – North Shore Long Island Jewish Health System, en especial a los Drs. John Kane, Pamela DeRosse, Andrea Auther y Majnu John por abrirme las puertas de la investigación internacional, aclarar muchas dudas metodológicas y estadísticas y facilitarme la vida en general en “la jungla neoyorkina”.

A mis padres y a mi hermano, por estar siempre a mi lado y demostrar su amor y apoyo incondicional en todo momento.

FINANCIACIÓN

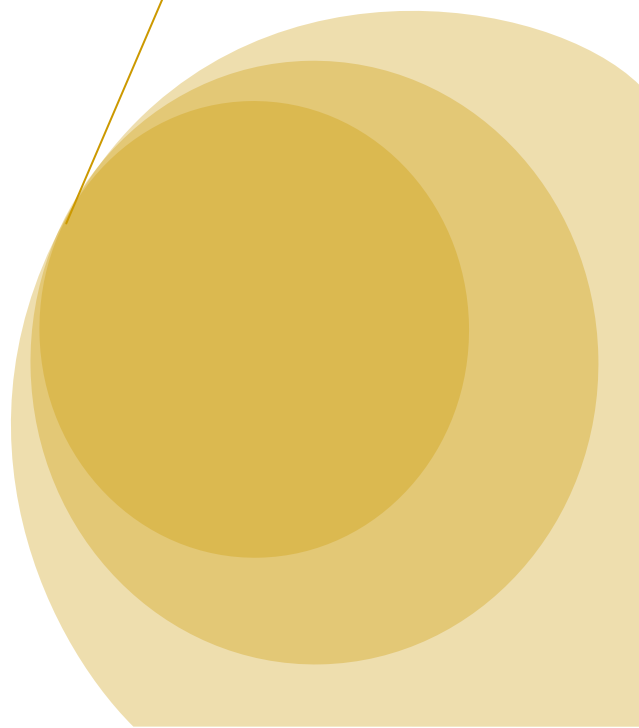
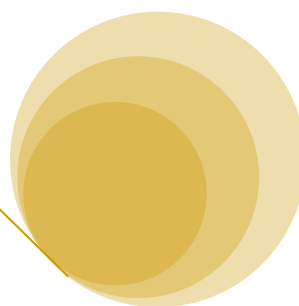
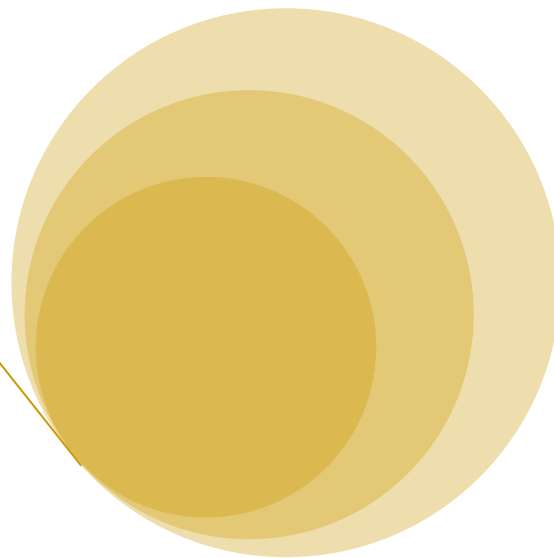
**Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III,
Ministerio de Economía y Competitividad**

- Red temática de Investigación Cooperativa (RETIC) G03/032
"Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y
Adolescentes" 2003-2006. Investigador Principal: Dr. Celso
Arango
- Ayudas Predoctorales de Formación en Investigación en Salud
(PFIS), 2010-2014
- Ayudas para estancias en centros de investigación en el
extranjero de investigadores predoctorales dentro del marco de
las ayudas PFIS, 2012-2013

**Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Departamento
de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto de
Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, (IISGM), CIBERSAM**

Como parte de la línea de investigación en psicosis de inicio
temprano

ÍNDICE



ÍNDICE

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	xvii
RESUMEN	xxiii
SUMMARY	xxix
INTRODUCCIÓN	1
1. Definición y características de la psicosis	1
1.1. Definición de psicosis	1
1.1.1. Epidemiología de las psicosis de inicio temprano.....	3
1.2. Neurobiología del cannabis y su relación con la psicosis	4
2. ¿Existe una relación causal entre cannabis y psicosis?	7
2.1. Cannabis y edad de inicio de primeros episodios psicóticos...	10
3. Consumo de cannabis y sus efectos en el rendimiento cognitivo	11
3.1. Cannabis y rendimiento cognitivo en población sana	11
3.1.1. Estudios en adultos.....	12
3.1.2. Estudios en adolescentes	14
3.2. Cannabis y rendimiento cognitivo en pacientes con psicosis..	15
3.2.1. Estudios en pacientes adultos con psicosis	17
3.2.2. Estudios en primeros episodios psicóticos	24
3.2.2.1. Estudios en pacientes adultos con un primer episodio psicótico	24

3.2.2.2. Estudios en adolescentes con un primer episodio psicótico	27
4. Psicosis, cannabis y funcionamiento	28
5. Resumen y originalidad del estudio.....	30
<i>HIPÓTESIS.....</i>	35
1. Hipótesis principales	35
2. Hipótesis secundarias	35
<i>OBJETIVOS.....</i>	36
1. Objetivos principales	36
2. Objetivos secundarios	36
<i>MATERIAL Y MÉTODOS.....</i>	41
1. Muestra.....	41
1.1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes	42
1.2. Criterios de inclusión y exclusión de controles.....	43
2. Contexto de estudio	44
2.1. Principios éticos	49
3. Diseño experimental.....	50
3.1. Evaluación clínica.....	55
3.2. Evaluación neuropsicológica	60
3.2.1. Justificación sobre la elección de las pruebas.....	62
3.2.2. Descripción de los tests y subtests neuropsicológicos	63

3.2.2.1. Escala de Inteligencia de Weschler III (WAIS-III) - Subtests de Dígitos en orden directo, subtest de dígitos en orden inverso y subtest letras y Números.....	63
3.2.2.2. Test de Stroop – Subtest Palabras, subtest Colores y subtest Interferencia	65
3.2.2.3. Test de trazado (Trail Making Test - TMT) – Subtest TMT-A, subtest TMT-B e índice (TMT-B-TMT-A)/TMT-A.....	69
3.2.2.4. Test de ejecución continua (Continuous Performance Test – CPT-II).....	73
3.2.2.5. Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC)	75
3.2.2.6. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test - WCST)	81
3.2.2.7. Prueba de fluidez verbal (Verbal Fluidity Test - FAS)	84
3.2.2.8. Estimación del cociente intelectual – Subtest Vocabulario y subtest Cubos del WAIS-III	85
4. Análisis estadístico	87
4.1. Análisis descriptivos.....	88
4.1.1. Análisis de correlación	88
4.2. Comparación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.....	89
4.3. Valor explicativo del consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo.....	91
4.4. Valor explicativo del consumo de cannabis en el funcionamiento general	93

RESULTADOS	97
1. Descripción de la muestra	97
1.1. Características del grupo de pacientes	98
1.1.1. Pacientes consumidores continuados de cannabis (CCC)	105
1.1.2. Pacientes que abandonan el consumo de cannabis (CAC)	105
1.1.3. Pacientes que inician el consumo de cannabis (CNI)	106
1.1.4. Características del grupo de pacientes no consumidores (PNCC)	107
1.1.5. Asociación entre sintomatología, medicación antipsicótica y cognición	110
1.2. Características del grupo de controles	112
2. Consumo de cannabis y rendimiento cognitivo	113
2.1. Comparativa del rendimiento cognitivo de pacientes consumidores de cannabis y pacientes no consumidores	113
2.2. Comparativa del rendimiento cognitivo de pacientes consumidores de cannabis según la tipología de consumo	117
3. Trayectorias de rendimiento cognitivo y consumo de cannabis. 129	
3.1. Comparativa de la trayectoria en pacientes consumidores y no consumidores	129
3.1.1. Comparativa de la trayectoria cognitiva en pacientes consumidores de cannabis según la tipología de consumo	131

4. Consumo de cannabis y trayectoria de funcionamiento	135
4.1. Comparativa de la trayectoria de funcionamiento en pacientes consumidores de cannabis y pacientes no consumidores	135
4.2. Comparativa de la trayectoria de funcionamiento en pacientes consumidores de cannabis según la tipología de consumo y controles	137
DISCUSIÓN	143
1. Trayectoria de cambio en el funcionamiento cognitivo de pacientes adolescentes con PIT consumidores y no consumidores de cannabis a los dos años de seguimiento.....	143
2. Trayectoria de cambio en el funcionamiento general de pacientes adolescentes con PIT consumidores y no consumidores de cannabis a los dos años de seguimiento	144
3. Magnitud del deterioro cognitivo de pacientes adolescentes con PIT consumidores y no consumidores de cannabis con respecto de los controles sanos a los dos años de seguimiento.....	146
4. Rendimiento cognitivo de los PCC frente a los PNCC en los dominios de atención, velocidad de procesamiento y función ejecutiva en el momento basal	148
5. Rendimiento cognitivo de los pacientes CCC frente a los pacientes CAC en los dominios de atención, memoria de trabajo, funciones	

ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento a los dos años de seguimiento.....	150
6. Trayectoria de rendimiento cognitivo en los pacientes CNI frente a los pacientes CCC en los dominios de atención, velocidad de procesamiento y función ejecutiva a los dos años de seguimiento	152
7. Trayectoria de funcionamiento general y académico de los pacientes CCC frente a los pacientes CAC a los dos años de seguimiento.....	154
8. Aportaciones, limitaciones, implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras.....	155
<i>CONCLUSIONES</i>	163
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	167
<i>APÉNDICE: PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS</i>	205
Apéndice 1. Dígitos en orden directo del WAIS-III.....	205
Apéndice 2. Subtest Dígitos en orden inverso del WAIS-III	206
Apéndice 3. Test de Stroop, subtest Palabras.....	207
Apéndice 4. Test de Stroop, subtest Colores.....	207
Apéndice 5. Test de Stroop, constantes para la corrección por edad..	208
Apéndice 6. Subtest Letras y Números del WAIS-III	208
Apéndice 7. Reconocimiento de la prueba TAVEC.....	209

Apéndice 8. Plantilla de la Prueba de fluidez verbal FAS, versión española (PTM).....	210
---	-----

Apéndice 9. Protocolo de administración de pruebas neuropsicológicas	
--	--

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparativa del funcionamiento cognitivo entre pacientes con psicosis consumidores de cannabis (PCC) vs. pacientes no consumidores (PNCC).....	21
Tabla 2. Reclutamiento de pacientes y controles por centro participante	46
Tabla 3. Equivalentes de dosis de antipsicóticos a dosis de clorpromazina	59
Tabla 4. Agrupación de las pruebas que componen la batería neuropsicológica aplicada a los participantes de acuerdo a los dominios cognitivos evaluados.....	61
Tabla 5. Características demográficas, clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en la muestra de pacientes consumidores (PCC), pacientes no consumidores (PNCC) y controles en el momento basal	99
Tabla 6. Características demográficas, clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en la muestra de pacientes consumidores (PCC), pacientes no consumidores (PNCC) y controles a 2 años de seguimiento	100
Tabla 7. Características clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis según la tipología de consumo de los pacientes y los pacientes no consumidores en el momento basal	108

Tabla 8. Características clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en pacientes según su tipología de consumo a 2 años	109
Tabla 9. Correlaciones entre síntomas, medicación y dominios cognitivos en la muestra de pacientes en el momento basal y a dos años de seguimiento	111
Tabla 10. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas en la muestra de pacientes y controles en el momento basal.....	115
Tabla 11. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas en la muestra de pacientes y controles a los 2 años.....	116
Tabla 12. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes, los PNCC y los controles en el momento basal	119
Tabla 13. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes, los PNCC y los controles a los 2 años de seguimiento.....	120
Tabla 14. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes y los PNCC covariadas por edad, síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, dosis de medicación transformadas en equivalentes de clorpromazina y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en el momento basal	122
Tabla 15. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes y los PNCC covariadas por edad, síntomas negativos de la PANSS, dosis de medicación	

transformada en equivalentes de clorpromazina y consumo de tabaco,
alcohol y otras drogas a los dos años de seguimiento.....123

Tabla 16. Puntuaciones de cambio en el rendimiento cognitivo de la
muestra de pacientes desde el momento basal hasta los dos años de
seguimiento130

Tabla 17. Puntuaciones de cambio en el rendimiento cognitivo de los
pacientes según la tipología de consumo desde el momento basal
hasta los dos años de seguimiento133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes y controles durante los 2 años de seguimiento del estudio	48
Figura 2. Diagrama de variables de estudio	52
Figura 3. Test de Stroop – interferencia (Golden, 2001)	68
Figura 4. Test de trazado – parte A (Spreen et al., 1998)	70
Figura 5. Test de trazado – parte B (Spreen et al., 1998)	72
Figura 6. Representación gráfica de la tarea a realizar en el test de ejecución continua (CPT-II)	74
Figura 7. Lista A del Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC) (Benedet et al., 1998)	76
Figura 8. Lista B de la prueba TAVEC (recuerdo libre a corto plazo) (Benedet et al., 1998)	77
Figura 9. Tarjetas estímulo de la prueba WCST	82
Figura 10. Fórmula matemática para el cálculo de las puntuaciones z	89
Figura 11. Fórmula para transformar puntuaciones r de Pearson en puntuaciones d' de Cohen	93
Figura 12. Distribución de la muestra según el tipo de consumo de cannabis	97
Figura 13. Distribución de la medicación antipsicótica previa a la inclusión en el estudio de la muestra total de pacientes	102

Figura 14. Distribución de la medicación antipsicótica administrada al comienzo del reclutamiento en el estudio para la muestra total de pacientes desde el momento basal	103
Figura 15. Distribución de otra medicación en la muestra total de pacientes en el momento basal	103
Figura 16. Perfil cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo en el momento basal	125
Figura 17. Perfil cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo a los 2 años de seguimiento.....	126
Figura 18. Funcionamiento cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo en el momento basal	127
Figura 19. Funcionamiento cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo a los dos años de seguimiento.....	128
Figura 20. Trayectoria de cambio basal-2 años en el subtest tiempo de respuesta del CPT entre PCC y PNCC.....	131
Figura 21. Trayectoria de cambio basal-2 años de procesos cognitivos específicos en pacientes según la tipología de consumo y controles..	134
Figura 22. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento general de pacientes (PCC, PNCC) y controles	136
Figura 23. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento académico de pacientes (PCC, PNCC) y controles	137
Figura 24. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento general según la tipología de consumo de cannabis y controles	138

Figura 25. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento académico según la tipología de consumo de cannabis en comparación con controles	139
---	-----

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

A: Atención

ANCOVA: Análisis de la covarianza

ANOVA: Análisis de la varianza

AYM: Aprendizaje y Memoria

CAC: Consumidores que Abandonan el Cannabis

CB₁: Receptor cannabinoide tipo 1

CB₂: Receptor cannabinoide tipo 2

CCC: Consumidores Continuados de Cannabis

C-GAS: Children´s Global Assessment Scale (Escala de evaluación global para niños)

CI: Cociente Intelectual

CIE-10: Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima versión

CNI: Consumidores de Nuevo Inicio

COWAT: Controlled Oral Word Association (Asociación Controlada de Palabras)

CPT: Continuous Performance Test (Test de ejecución continua)

CPZ: Clorpromazina

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CS: Controles Sanos

CVLT: California Verbal Learning Test (Test de aprendizaje verbal de California)

D2: Receptor dopaminérgico tipo 2

DMS: Diferencia Mínima Significativa

DS: Desviación estándar

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5º edición revisada)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Revised (Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4º edición revisada)

EOP: Early Onset Psychosis (Psicosis de inicio temprano)

FAS: Verbal fluidity test (Test de fluidez verbal)

FFEE: Funciones Ejecutivas

K-SADS-PL: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Present and Lifetime version (Entrevista para los trastornos afectivos y la esquizofrenia en niños, versión presente y vitalicia)

LSD: Lisergic Acid Diethylamide (Ácido D- Lisérgico)

MT: Memoria de Trabajo

PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale (Escala de síntomas positivos y negativos)

PCC: Pacientes Consumidores de Cannabis

PEP: Primer Episodio Psicótico

PIT: Psicosis de Inicio Temprano

PNCC: Pacientes No Consumidores de Cannabis

RCI-CP: Recuerdo con claves de palabras a corto plazo del TAVEC

RCI-LP: Recuerdo con claves de palabras a largo plazo del TAVEC

RL-CP: Recuerdo libre de palabras a corto plazo del TAVEC

RL-LP: Recuerdo libre de palabras a largo plazo del TAVEC

SAS: Statistical Analysis System (Sistema de análisis estadístico)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Paquete estadístico para las Ciencias Sociales)

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal Complutense

TDH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

THC: Tetrahidrocannabinol

TMT: Trail Making Test (Test de trazado)

VP: Velocidad de Procesamiento

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale - version III (Escala de inteligencia de Weschler - version III)

WCST: Wisconsin Card Sorting Test (Test de tarjetas de Wisconsin)

WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children – revised (Escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada)

The background features three sets of concentric circles in shades of gold and yellow. One set is in the top right, a smaller one is in the middle right, and a large one is in the bottom right. Two thin gold lines cross the page diagonally, one from the top left to the middle right, and another from the top right to the bottom left.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La relación entre el consumo de cannabis y el funcionamiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) es controvertida. Diversos estudios sugieren la presencia de un rendimiento cognitivo inferior en tareas de atención, función ejecutiva y memoria de trabajo (D'Souza et al., 2005; Solowij et al., 2007; Krysta et al., 2012), mientras que otros estudios sugieren una mejora del funcionamiento en estos dominios cognitivos, en función del patrón de consumo de cannabis (DeRosse et al., 2010; Yucel et al., 2012; Bahorik et al., 2013; Cunha et al., 2013). Específicamente, estudios en psicosis de inicio temprano (PIT) no han logrado demostrar una disminución progresiva del funcionamiento cognitivo a largo plazo (de la Serna et al., 2010; James et al., 2011). El objetivo del presente estudio consiste en examinar la trayectoria de funcionamiento cognitivo, general y académico en pacientes PIT que consumen cannabis (PCC) frente a pacientes PIT no consumidores de cannabis (PNCC). En análisis secundarios se examinaron las trayectorias de cambio en el funcionamiento cognitivo, general y académico de cuatro subgrupos de adolescentes con PEP según su patrón de consumo de cannabis: 1) consumidores continuados de cannabis (CCC), 2) consumidores que abandonaron el cannabis (CAC), 3) consumidores de nuevo inicio (CNI) y 4) pacientes no consumidores de cannabis (PNCC).

Métodos: Se reclutó una muestra de 155 adolescentes con PEP (69% hombres, con una edad media 15.68 ± 1.7), de los cuales 64 pacientes (41.3%) consumían cannabis en el momento de la evaluación basal, y 96 controles sanos (62.5% hombres, con una edad media 15.18 ± 1.9). Según el patrón de uso de cannabis desde el momento basal a los dos años de seguimiento, los sujetos fueron clasificados en cuatro subgrupos

(CCC, CAC, CNI y PNCC). El patrón de consumo de cannabis se evaluó con el suplemento 5 de uso de sustancias incluido en la Entrevista para los trastornos afectivos y la esquizofrenia en niños, versión presente y vitalicia (K-SADS-PL) y con los análisis de orina, tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento. El funcionamiento cognitivo se evaluó mediante una amplia batería neuropsicológica que incluía pruebas para la medición de la atención (dígitos directos del WAIS-III, los subtests palabras y colores del Stroop, el test de ejecución continua (CPT-II) y el test de trazado, versión A (TMT-A); de las funciones ejecutivas (test de tarjetas de Wisconsin (WCST), la puntuación derivada del subtest TMT-B ([TMT (B-A/A)], número de palabras y categorías del test de fluidez verbal (FAS) y el subtest de interferencia del Stroop); aprendizaje y memoria (la versión española del test de aprendizaje verbal de California: TAVEC), memoria de trabajo (dígitos inversos y letras y números del WAIS-III) y velocidad de procesamiento (test de trazado, versión A (TMT-A), los subtests palabras y colores del Stroop, el tiempo de reacción del test de ejecución continua (CPT-II) y el número total de palabras del test de fluidez verbal (FAS). El funcionamiento general se evaluó con la escala de evaluación global para niños (C-GAS) y el funcionamiento académico se midió contabilizando el número de años de educación alcanzados por los participantes a los dos años de seguimiento. Las comparaciones transversales entre grupos se llevaron a cabo a través de los estadísticos t de student y el análisis de la covarianza (ANCOVA) tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento. Se utilizaron análisis de modelos mixtos para evaluar la trayectoria de cambio en el funcionamiento desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento, controlando (en el caso del funcionamiento cognitivo), por edad, cambio en los síntomas positivos, negativos y generales de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS), dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina y acumulada hasta los dos años de seguimiento y consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias.

Resultados: Se observó la presencia de una interacción tiempo x grupo en el subtest colores del test Stroop entre los cuatro subgrupos de pacientes según la tipología de consumo de cannabis ($F= 6.94$; $p=0.001$, $d'= 0.55$), en ausencia de diferencias post-hoc significativas entre los grupos. Asimismo, se observaron interacciones tiempo x grupo significativas entre los cuatro subgrupos, desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento, en el subtest respuestas conceptuales del WCST ($F=4.39$; $p=0.012$), donde el grupo CCC cambio significativamente hacia puntuaciones más positivas con respecto del grupo CAC y PNCC, y en la puntuación derivada del subtest TMT-B (TMTB-A/A) ($F=3.87$; $p=0.019$), donde el grupo CCC cambió significativamente hacia puntuaciones más negativas que los grupos CAC y CNI. No se encontraron diferencias en las trayectorias de cambio del funcionamiento cognitivo entre el grupo completo de consumidores (PCC) comparado con el grupo PNCC. Sin embargo, se observó una tendencia hacia la significación en el subtest tiempo de respuesta del CPT-II en los pacientes PEP que consumían cannabis con respecto de los PNCC ($F=3.44$; $p=0.069$) desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento. En lo que respecta al funcionamiento general, se observó un efecto de interacción tiempo x grupo entre los grupos PCC y PNCC en la escala C-GAS ($F=134.77$; $p<0.001$; $d'=0.16$), donde el grupo PCC es el que experimentó un mayor cambio con respecto del grupo PNCC, así como también en el funcionamiento académico ($F=9.31$; $p<0.001$; $d'=0.22$), donde el grupo PNCC cambió más a lo largo del tiempo que el grupo PCC. Se observaron interacciones tiempo x grupo en los análisis realizados entre los cuatro subgrupos de consumidores, clasificados según su patrón de consumo de cannabis, tanto en el funcionamiento general ($F=67.78$; $p<0.001$; $d'=0.58$) con un cambio hacia mejores puntuaciones en el grupo CAC con respecto del grupo PNCC, como en el funcionamiento académico ($F=5.43$; $p=0.002$; $d'=0.54$), donde el subgrupo PNCC cambió en mayor medida que el subgrupo CAC.

Discusión: La trayectoria de cambio en tareas específicas relacionadas con la atención y funciones ejecutivas desde la aparición de un primer episodio psicótico hasta los dos años de seguimiento podría estar relacionada con el patrón de consumo de cannabis en una muestra de adolescentes con PEP. Específicamente, el abandono del cannabis durante los dos primeros años de seguimiento después del primer episodio podría estar relacionado con la presencia de mejores habilidades conceptuales. Además, los pacientes que continuaron consumiendo cannabis hasta los dos años de seguimiento obtuvieron peores resultados en tareas relacionadas con los procesos de control ejecutivo, tales como el cambio entre tareas, comparados con pacientes con otra tipología de consumo. Los adolescentes con PEP, consumidores de cannabis, mostraron una trayectoria de mejora en el funcionamiento general con respecto de los pacientes no consumidores a los dos años de seguimiento. Por último, el abandono del cannabis después del primer episodio psicótico podría estar relacionado con una mejora en el funcionamiento general y académico a los dos años de seguimiento.

The background features three sets of concentric circles in shades of gold and yellow, positioned in the top right, middle right, and bottom right. Two thin gold lines intersect diagonally across the page, one from the top left and another from the top right.

SUMMARY

SUMMARY

Background: The relationship between cannabis use and cognitive function in patients with first episode of psychosis (FEP) is still controversial. Studies suggest either a decrease in attention, executive function and working memory (D'Souza et al., 2005; Solowij et al., 2007; Krysta et al., 2012) or an improvement with regards to the pattern of cannabis use (DeRosse et al., 2010; Yucel et al., 2012; Bahorik et al., 2013; Cunha et al., 2013). Studies in early onset psychosis (EOP) have failed to consistently report findings on longitudinal decrease in neurocognitive functioning (de la Serna et al., 2010; James et al., 2011). This study aims to examine the trajectory of cognitive function, general and academic functioning in EOP cannabis use patients (PCC) vs. EOP non cannabis use patients (PNCC). Secondary analyses attempted to examine the trajectories of change in cognitive, general and academic functioning in four subgroups of cannabis-use adolescents with FEP: 1) those who continued cannabis use (CCC), 2) those who dropped-out cannabis use (CAC), 3) those who initiated cannabis use (CNI) and 4) those patients who did not use cannabis at any time (PNCC).

Methods: A sample of 155 adolescents with FEP (69% male, mean age 15.68 ± 1.7), among whom 64 patients (41.3%) were using cannabis at the time of the baseline assessment, and 96 healthy controls (62.5% male, mean age 15.18 ± 1.9) was included in the study. According to the pattern of use they were classified in four subgroups (CCC, CAC, CNI and PNCC). The substance use Supplement 5 of the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) and urine analyses were used to determine the pattern of use at 2 years follow-up. Cognitive function was assessed using a

comprehensive neuropsychological battery including measures of overall attention (Digits forward from WAIS-III, Stroop Test words and colors, Continuous Performance Test (CPT-II) and Trail Making Test (TMT-A), executive function (Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Subtest derived from TMT-B [TMT (B-A/A)], number of words and categories of the Verbal Fluency Test (FAS), Stroop Test interference), learning and memory (Spanish version of the California Verbal Learning Test: TAVEC), working memory (digits backward and letters and numbers from WAIS-III) and speed of processing (Trail Making Test (TMT-A), Stroop Test words and colors, reaction time of the Continuous Performance Test (CPT-II) and number of words of the Verbal Fluency Test (FAS). General functioning was assessed with the *Children's Global Assessment Scale* (C-GAS) and academic functioning was assessed with the number of years of education achieved by participants at 2-year follow-up. Cross-sectional comparisons were obtained using t-tests and ANCOVA analyses both at baseline and at 2-year follow-up. The trajectory of functioning was examined at baseline and 2 years of follow-up using mix-model analyses controlling for age, change in positive, negative and general symptoms of PANSS scale, cumulative doses of antipsychotic medication up to 2 years of follow up (measured in chlorpromazine equivalents) and tobacco, alcohol and other drugs use.

Results: A time x group interaction between the four typologies of cannabis use was found in the color trial of the Stroop Test ($F= 6.94$; $p=0.001$, $d' = 0.55$), without significant *post-hoc* differences between groups. Also time x group interactions from baseline to follow-up were observed between the four groups in conceptual responses of WCST ($F=4.39$; $p=0.012$), where the CCC group obtained a greater change than CAC and PNCC groups, and subtest derived from TMT-B (TMTB-A/A) ($F=3.87$; $p=0.019$) where the CCC group performed worse than CAC and CNI. No differences were observed in the trajectories of change of

cognitive function in the whole group of PCC versus PNCC group. However, a tendency on longer reaction time in CPT-II was observed on FEP patients with cannabis use ($F=3.44$; $p=0.069$) with regard to PNCC patients from baseline to 2 years follow-up. Regarding general functioning, time x group interaction was found between PCC and PNCC ($F=134.77$; $p<0.001$; $d'=0.16$) on C-GAS measures (PCC group had a greater change in general functioning than PNCC group) and on academic functioning ($F=9.31$; $p<0.001$; $d'=0.22$) where PNCC changed more than PCC. Time x group interactions according to the typology of cannabis use were also observed in general functioning between the four groups ($F=67.78$; $p<0.001$; $d'=0.58$) with a better change in CAC group than in PNCC group, and in the academic functioning ($F=5.43$; $p=0.002$; $d'=0.54$) where PNCC group changed more than CAC group.

Discussion: The trajectory of change in specific attention and executive function tasks from the first psychotic episode up to 2 years of follow seems to be related to the patterns of cannabis use in our adolescent sample with FEP. Specifically, the drop-out from cannabis use during the first two years of follow-up after the FEP is related to the presence of better conceptual skills. Moreover, patients who continued to use cannabis up to 2 years of follow-up performed worse in the executive control processes such as task switching than patients with other cannabis use typologies. Adolescents with FEP who used cannabis showed a greater change in general functioning compared to patients who did not use cannabis at 2-year follow-up. Finally, drop-out from cannabis after the first episode of psychosis was related with an improvement on general and academic functioning at 2 years of follow up,

The background features an abstract geometric design. It includes three sets of overlapping circles in shades of gold and yellow. One set is in the top right, another is in the middle right, and a third, larger set is in the bottom right. Two thin, parallel gold lines run diagonally from the top left towards the bottom right, intersecting the circles.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA PSICOSIS

1.1. DEFINICIÓN DE PSICOSIS

Psicosis es un término que se utiliza en salud mental para referirse a un grupo de trastornos mentales graves cuya principal característica es la pérdida de contacto con la realidad (Vallejo, 2011). Se caracteriza por la presencia de síntomas que incapacitan al individuo para distinguir entre sí mismo y el mundo que le rodea, principalmente, alucinaciones y delirios, alteraciones en el funcionamiento cognitivo y comportamiento extraño, aunque también se incluyen síntomas como alteración del funcionamiento y de las relaciones sociales (Organización Mundial de la Salud, 1992).

Durante mucho tiempo se ha relacionado la presencia de síntomas psicóticos con un diagnóstico de esquizofrenia, sin embargo, actualmente la psicosis no orgánica o debida a causas psiquiátricas es entendida como un continuo en el que se enmarcan varias enfermedades mentales graves además de la esquizofrenia, como son el trastorno bipolar, la depresión con síntomas psicóticos, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico inducido por sustancias y el trastorno psicótico no especificado (Lipton et al., 1997; Rapado-Castro et al., 2010).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) define los trastornos mentales del espectro de la esquizofrenia como alteraciones en uno o más de los siguientes dominios: delirios,

alucinaciones, alteraciones del pensamiento o del discurso, desorganización grave o comportamiento motor desorganizado (incluyendo la catatonia) y síntomas negativos. Uno de los cambios implementados en este manual de acuerdo al enfoque dimensional ha sido la evaluación de la gravedad de los síntomas nucleares de la psicosis con el objetivo de recoger la heterogeneidad sintomática (disfunciones cognitivas, comportamentales y emocionales no patognomónicas del trastorno) y la gravedad interindividual de todos los pacientes con psicosis (que incluye la afectación en el funcionamiento general y social) (American Psychiatric Association, 2013).

Por otra parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10) (Organización Mundial de la Salud, 1992) define el término psicosis como una pérdida de las fronteras del ego o un grave deterioro de la evaluación de la realidad, refiriéndose a ideas delirantes y alucinaciones manifiestas.

Los síntomas de los trastornos psicóticos pueden ser agrupados en 4 dimensiones principales (van Os et al., 2009):

1. **Síntomas positivos:** incluyen principalmente las alucinaciones y los delirios
2. **Síntomas negativos:** consisten en una reducción del impulso y de la motivación
3. **Síntomas cognitivos:** dificultades en el rendimiento de las funciones cognitivas
4. **Síntomas afectivos:** alteraciones del humor por exceso (síntomas de manía) o por defecto (síntomas de depresión)

El inicio de la psicosis suele ocurrir durante la adolescencia, cuando el cerebro se encuentra en su periodo de maduración y neurodesarrollo

y con el consiguiente impacto en el funcionamiento (Organización Mundial de la Salud, 1992; Volkmar, 1996; Bunk et al., 1999; Ballageer et al., 2005; Arango et al., 2008; Arango et al., 2008; Reig et al., 2009; Arango et al., 2012). Los déficits en el funcionamiento cognitivo con respecto de la población sana se han descrito como una característica definitoria de las psicosis (Heinrichs et al., 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Kahn et al., 2013). Estos déficits se han descrito como presentes previo al inicio del primer episodio psicótico (PEP) (Cannon et al., 2002) y en ocasiones se mantienen a lo largo del trastorno (Bora et al., 2013; Kahn et al., 2013).

Las psicosis de inicio temprano o Early Onset Psychosis (EOP) son un conjunto de manifestaciones heterogéneas y severas de síntomas psicóticos que aparecen antes de los 18 años (Paus et al., 2008). El perfil de alteraciones clínicas es muy similar al de los trastornos psicóticos en adultos, pero las psicosis de inicio temprano se diferencian de las anteriores por tener un peor pronóstico (por el momento evolutivo en el que se presentan, en el que el cerebro se encuentra en pleno desarrollo) y en que la presencia de síntomas de inicio del trastorno afecta a numerosas áreas de la vida, incluido el funcionamiento cognitivo (Alaghband-Rad et al., 1995; Huber, 1997; Carlson et al., 2002; Mayoral et al., 2008; Zabala et al., 2010; Allott et al., 2011; Bombin et al., 2013).

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO

Se estima que la prevalencia de psicosis de inicio temprano es del 1% (Lohr et al., 1995), con un predominio de varones en una proporción de 2:1. A medida que avanza la adolescencia, las cifras aumentan y el porcentaje de prevalencia se va acercando al de los adultos (Ulloa et al., 2000) y desaparecen las diferencias por sexos (Baldwin et al., 2005),

es decir, los varones menores de 12 años registran una mayor incidencia de psicosis que las niñas (Remschmidt et al., 1994; Christensen, 2000), aunque esta diferencia tiende a igualarse durante la adolescencia (Werry, 1992). Los diagnósticos más frecuentes en esta población suelen ser los trastornos esquizoafectivos, los trastornos del humor y la esquizofrenia (Volkmar, 1996). Además, la psicosis de inicio temprano está asociada a la existencia de un nivel económico familiar más bajo (van Os et al., 2010; Bratlien et al., 2014) y es común la presencia de antecedentes de esquizofrenia y trastornos afectivos en familiares de primer y segundo grado (van Os et al., 2010).

1.2. NEUROBIOLOGÍA DEL CANNABIS Y SU RELACIÓN CON LA PSICOSIS

El cannabis es la droga ilegal más consumida en la población general después del tabaco y del alcohol (Degenhardt et al., 2008). En España, un 32.1% de personas entre 15 y 64 años fumó cannabis alguna vez en la vida, situándose la edad media de inicio del consumo de cannabis en los 14.7 años de edad y con una prevalencia un poco más elevada en el caso de los varones (34.9%) (Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, 2011). Al igual que ocurre en otras patologías psiquiátricas, en los pacientes con psicosis existe una alta tasa de consumo de drogas que se sitúa entre un 13 y un 61.6% de la población con psicosis (Sevy et al., 2010). De éstas, el cannabis es una de las más consumidas, con una prevalencia a lo largo de la vida que oscila entre el 13 y el 64% de la población con psicosis (Barnes et al., 2006). Un metaanálisis de 35 estudios que evaluó la ratio de consumo de cannabis en pacientes con psicosis determinó que un 27.1% de los pacientes analizados en la muestra consumieron cannabis a lo largo de la vida, con una mayor frecuencia en pacientes varones, jóvenes (incluidos

tanto adolescentes como sujetos en su adultez temprana) y que tuvieron un primer episodio psicótico (Koskinen et al., 2010).

El inicio del consumo de cannabis suele ser habitual durante la adolescencia pero, hasta el momento, se desconocen los datos de prevalencia del consumo de cannabis específicos de la población de adolescentes con un primer episodio psicótico. A pesar de las consecuencias que se describirán a continuación en cuanto a su uso continuado, ha sido categorizada durante muchos años como una droga menor, minimizando los riesgos y efectos que produce (Fernandez-Artamendi et al., 2011). Un estudio epidemiológico indica que en torno al 9% de los adolescentes que consumen marihuana se vuelven dependientes (Chen et al., 2005). A esto hay que sumar el riesgo de consumo en individuos con predisposición a padecer psicosis lo que es especialmente agravante, en un momento de especial vulnerabilidad como la adolescencia donde el cerebro humano se encuentra en pleno desarrollo (Kessler et al., 2005).

El principio activo más conocido del cannabis es el THC (Δ -9-tetrahidrocannabinol), sin embargo, esta sustancia está formada por más de 70 componentes entre los que se encuentran el cannabidiol, el Δ -8-tetrahidrocarbocannabinol, el cannabinol, el cannabigerol, los terpenoides y los flavonoides. Todos ellos modulan el efecto del THC (D'Souza, 2007). La exposición a THC produce efectos en el sistema endocannabinoide. Este sistema de neurotransmisión, compuesto por receptores metabotrópicos tipo CB1 (localizados generalmente en el sistema nervioso central) y CB2 (localizados preferentemente en el sistema nervioso periférico y sistema autoinmune) es activado tanto por endocannabinoides presentes en el organismo (principalmente anandamida y ácido araquidónico) como por cannabinoides exógenos (Stahl, 2002).

El sistema endocannabinoide interacciona con otros sistemas de neurotransmisión, como el sistema dopaminérgico y glutamatérgico (implicados en el desarrollo de trastornos psiquiátricos como la psicosis) acoplándose alostéricamente a receptores metabotrópicos presinápticos CB1y CB2 (Burns et al., 2010). Los receptores CB1 están situados en las terminaciones presinápticas de neuronas que liberan GABA, glutamato, serotonina, dopamina y acetilcolina en múltiples localizaciones cerebrales como el hipocampo, córtex prefrontal dorsolateral (Dean et al., 2001), corteza cingulada (Zavitsanou et al., 2004; Newell et al., 2007), ganglios basales y cerebelo (Herkenham et al., 1991; D'Souza et al., 2009), así como también en células gliales (Mackie, 2005). Las neuronas gabaérgicas situadas en la corteza prefrontal poseen una alta densidad de receptores presinápticos CB1 que cuando son activados disminuyen la liberación de GABA, lo que produce una disminución en la función inhibitoria proporcionada por el GABA (Egerton et al., 2006). Además, el consumo de cannabis o la aplicación de THC exógeno producen un aumento de la dopamina extracelular a través de la activación de los receptores CB1 sobre interneuronas gabaérgicas, lo que resulta en una desinhibición de las neuronas del sistema dopaminérgico. Este mecanismo está relacionado con la aparición de síntomas psicóticos, principalmente positivos cuando las neuronas dopaminérgicas afectadas se encuentran en la corteza mesolímbica (Gardner, 2005; Coulston et al., 2011) y síntomas cognitivos en el caso de la corteza prefrontal, principalmente (Tucker, 2009; Eggan et al., 2010).

Los avances recientes en la investigación sobre la neurobiología del cannabis apoyan una desregulación del sistema endocannabinoide como factor predisponente de la patogénesis de la psicosis (Muller-Vahl et al., 2008; Fernandez-Espejo et al., 2009; Parolaro, 2010; Marco et al., 2011; Bioque et al., 2013). Además, dado que varias regiones cerebrales como el hipocampo o el córtex prefrontal se encuentran aún

desarrollándose durante la adolescencia (Gogtay et al., 2004; Selemon, 2013), se puede deducir que el sistema endocannabinoide no se encuentra completamente configurado a esta edad. Es por ello que la disrupción de su funcionamiento durante esta etapa pueda tener implicaciones más graves y duraderas en la configuración y funcionamiento cerebral adulto (Malone et al., 2010). Modelos animales en ratas adolescentes han demostrado que la exposición a agonistas de los receptores CB1 produce déficits cognitivos y del funcionamiento social en los animales adultos. Estos déficits se observaron en la memoria de trabajo y el reflejo de inhibición prepulso (Schneider et al., 2003; O'Shea et al., 2004; Wegener et al., 2009).

En suma, de acuerdo a estos mecanismos de acción, la exposición repetida al cannabis se convierte en un factor predisponente para el inicio de síntomas psicóticos en sujetos genéticamente predispuestos (Fergusson et al., 2003; D'Souza, 2007; Di Forti et al., 2007; Fernandez-Espejo et al., 2009).

2. ¿EXISTE UNA RELACIÓN CAUSAL ENTRE CANNABIS Y PSICOSIS?

Como se ha indicado anteriormente, el cannabis es considerado como una de las drogas de abuso que se asocian con el inicio de primeros episodios psicóticos (Andreasson et al., 1987; Tien et al., 1990; van Os et al., 2002; Weiser et al., 2002; Zammit et al., 2002; Fergusson et al., 2003; Stefanis et al., 2004; Henquet et al., 2005; Konings et al., 2008; Casadio et al., 2011; Evins et al., 2012; Evins et al., 2013). El inicio de los síntomas psicóticos y su mantenimiento en el tiempo tiene una mayor incidencia en la población que consume cannabis (van Os et al., 2002; Kuepper et al., 2011; Lev-Ran et al., 2013; Parakh et al., 2013). Entre un

40-60% de los pacientes con psicosis cumplen criterios abuso o dependencia de cannabis a lo largo de la vida (Barnett et al., 2007), pero no hay evidencia de una clara relación entre el consumo de esta sustancia y la aparición de psicosis (Arseneault et al., 2004; Miller et al., 2009). Aunque a largo plazo, el cannabis podría duplicar el riesgo de desarrollar esquizofrenia en sujetos vulnerables (Arseneault et al., 2002).

Varias han sido las explicaciones propuestas para revelar la posible relación entre consumo de cannabis e inicio de un primer episodio psicótico. Se plantean tres hipótesis explicativas de este fenómeno: 1) la hipótesis de la automedicación, donde el consumo de cannabis se produce principalmente para aliviar la presencia de sintomatología psicótica negativa, la ansiedad y los síntomas afectivos producidos por el trastorno psicótico (Boys et al., 2001; Gregg et al., 2009; Lobbana et al., 2010; Kolliakou et al., 2011); 2) el consumo de cannabis como factor causal en la aparición de un primer episodio psicótico y 3) el modelo de vulnerabilidad-estrés, en el cual el cannabis es un factor de riesgo que agrava y acelera la aparición de psicosis en pacientes predispuestos a ello (van Os et al., 2002; Henquet et al., 2005; Henquet et al., 2008; van Os et al., 2010; Fernandez-Artamendi et al., 2011).

De acuerdo al modelo de vulnerabilidad estrés (Zubin et al., 1977; Nuechterlein et al., 1994; van Os et al., 2010) el cannabis es considerado como un factor de riesgo en la aparición y desarrollo de sintomatología psicótica (Hall, 2006; Di Forti et al., 2007) así como también en el empeoramiento del pronóstico en los casos de pacientes diagnosticados con un consumo continuado de cannabis (van Os et al., 2002). Un indicativo que sustenta la validez de este modelo es el hecho de que no todos los pacientes que consumen cannabis desarrollan algún tipo de trastorno psicótico (Arias, 2007; Macleod et al., 2007; Sewell et al., 2010; van Winkel et al., 2011). En este sentido, el cannabis puede ser considerado como un factor contribuyente, pero no necesario para el inicio de la psicosis (el aumento en el consumo de

cannabis no parece traducirse en un aumento directamente proporcional en la incidencia de psicosis) aunque si se ha descrito como uno de los factores a tener en cuenta dentro de la constelación de elementos que contribuye a la aparición de psicosis (Arseneault et al., 2004; Di Forti et al., 2014), siendo el intervalo de riesgo de entre 2-3% más alto en sujetos consumidores (Hall, 2006). Además, el consumo a largo plazo, podría duplicar el riesgo de desarrollar esquizofrenia en sujetos vulnerables. (Arseneault et al., 2002), por lo que el control de su consumo en la sociedad disminuiría en un 8% la incidencia de psicosis (Arseneault et al., 2004). Por tanto, el cannabis es un factor de riesgo que contribuye el desarrollo de trastornos del continuo de la psicosis en adultos y en adultos jóvenes (Arseneault et al., 2004; Stefanis et al., 2004; Fergusson et al., 2006; Moore et al., 2007; Murray et al., 2007; Large et al., 2011) y este riesgo es aún mayor en aquellos sujetos con factores de herencia genética (Henquet et al., 2008).

Con respecto a la posible variación en la presentación de los síntomas psicóticos en aquellos pacientes consumidores de cannabis, el inicio de consumo de cannabis en la adolescencia aumenta la expresión de síntomas psicóticos subclínicos, sobre todo positivos (Caspari, 1999; van Os et al., 2002; Pencer et al., 2003; Stefanis et al., 2004; Machielsen et al., 2010; Rodriguez-Sanchez et al., 2010; Gonzalez-Pinto et al., 2011). Otros estudios encuentran una disminución de los síntomas negativos en pacientes consumidores con respecto a los pacientes no consumidores (Baeza et al., 2009; Burns et al., 2010; Schubart et al., 2010; Lev-Ran et al., 2012). En un estudio longitudinal a 10 años, se comparó una muestra de 100 pacientes consumidores versus 100 pacientes no consumidores, con una edad media de 18.3 años. Los resultados obtenidos fueron un aumento del riesgo de desarrollar psicosis en los pacientes consumidores, así como también un aumento en el riesgo de persistencia en el tiempo de los síntomas positivos (Kuepper et al., 2011). Estos resultados se confirmaron con un metaanálisis de 356

pacientes adultos consumidores, que contaban con más síntomas positivos que los pacientes no consumidores (Rabin et al., 2011).

2.1. CANNABIS Y EDAD DE INICIO DE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Además de aumentar el riesgo de inicio de un episodio psicótico, varios estudios han demostrado que el consumo de cannabis a lo largo de la vida disminuye la edad de inicio del episodio, sobre todo en personas vulnerables (Buhler et al., 2002; Green et al., 2004; Van Mastrigt et al., 2004; Sugranyes et al., 2009; Sevy et al., 2010; Large et al., 2011; Leeson et al., 2012; Donoghue et al., 2014). Hay estudios que delimitan este período a 2 ó 3 años antes que la aparición de psicosis sin consumo previo de marihuana (Barnes et al., 2006). Otros estudios indican que en los consumidores de marihuana con concentraciones de THC de alta potencia (*skunk*) el inicio de la psicosis en sujetos vulnerables puede adelantarse una media de 6 años (Morgan et al., 2012; Di Forti et al., 2014). El efecto acelerador del inicio del episodio podría seguir el patrón dosis-respuesta (Fernandez-Artamendi et al., 2011).

El momento en que se empieza a consumir también es importante. Un reciente estudio ha demostrado la existencia de una relación lineal fuerte entre la edad de inicio de consumo de cannabis y la edad de inicio de subsíntomas y síntomas psicóticos, de tal manera que mientras más tarde se inicie el consumo de cannabis, más temprano será el cese. Este fenómeno está ligado a un menor número de síntomas positivos y menos días de hospitalización durante los dos primeros años después del fin del consumo (Leeson et al., 2012). Estos autores proponen que el inicio adelantado en el tiempo de los síntomas psicóticos se corresponde con el efecto tóxico que produce el cannabis en el sistema nervioso más que a diferencias en gravedad del trastorno. Otro

estudio indica que el inicio de psicosis depende de la edad de inicio del consumo, siendo la odds ratio el doble si el inicio del consumo es a los 18 años y cuádruple si se inicia a los 15 años (Arseneault et al., 2002).

3. CONSUMO DE CANNABIS Y SUS EFECTOS EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Diversas investigaciones en la literatura previa establecen una elevada tasa de déficits en el funcionamiento cognitivo general y en áreas de rendimiento cognitivo específicas en sujetos sanos consumidores de cannabis (Meier et al., 2012). En el caso de pacientes con psicosis no consumidores, las alteraciones se han observado en los dominios de **atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento** (Heinrichs et al., 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Reichenberg, 2010). Estos dominios fueron los que demostraron mayor afectación en investigación en primeros episodios psicóticos. Sin embargo, los estudios que incluyen el cannabis como una variable mediadora de posible daño cognitivo han obtenido resultados hasta ahora heterogéneos, apuntando hacia un mejor rendimiento en aquellos sujetos con uso de cannabis. Dichos estudios se revisan a continuación.

3.1. CANNABIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN POBLACIÓN SANA

En primer lugar se describen los estudios principales que examinan la influencia del cannabis en el funcionamiento cognitivo de individuos sin patología psiquiátrica diagnosticada, tanto adolescentes como adultos.

3.1.1. ESTUDIOS EN ADULTOS

El interés por examinar los efectos del cannabis en la cognición en la población general comenzó en la década de los 70-80, donde se observó una disminución en las funciones de memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas (Ferraro, 1980), siendo los resultados en este último dominio contradictorios (Pope et al., 1995; Scholes et al., 2010) por una parte, debido a la heterogeneidad del concepto y, por otra, a los distintos instrumentos que utiliza cada estudio para su medida. Mientras que algunos estudios encuentran que el rendimiento cognitivo general mejora en sujetos sanos cuando dejan de fumar cannabis (Pope et al., 2002), otros estudios sugieren que estos déficits persisten a lo largo del tiempo sin consumo (Bolla et al., 2005).

Algunos estudios defienden que la atención y la memoria son los dominios cognitivos que con mayor frecuencia se encuentran deteriorados en sujetos sanos consumidores de marihuana (Solowij et al., 1995; Bolla et al., 2002; Wadsworth et al., 2006; Jockers-Scherubl et al., 2007; Hermann et al., 2009; Morrison et al., 2009). Un estudio actual con una muestra de N=68 adultos sanos que consumieron cannabis en el momento actual, N=41 adultos que consumieron cannabis en el pasado y una N=49 adultos que nunca consumieron cannabis estableció la presencia de déficits en el funcionamiento cognitivo en el grupo de consumo reciente frente al grupo que nunca consumió, específicamente en los dominios atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos de adultos consumidores, siendo el consumo actual el responsable de los déficits en el funcionamiento cognitivo con respecto de los pacientes no consumidores (Thames et al., 2014). Aún más, se ha descrito que estas funciones empeoran a medida que aumentan los años de consumo (Solowij et al., 2011). Un estudio

explica que las alteraciones que produce el tetrahidrocannabinol en el sistema endocannabinoide son los responsables del empeoramiento de la memoria de trabajo experimentado por los sujetos sanos fumadores de cannabis. Este efecto también es observable en los sujetos con psicosis (Bossong et al., 2012). Asimismo, estudios en modelos animales apoyan esta asociación. El bloqueo de los receptores CB₁ que se encuentran en la glía produce empeoramiento de la memoria, mientras que el bloqueo de estos receptores en las neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas impide el empeoramiento en este dominio cognitivo. Por lo tanto, se deduce que las alteraciones observadas en memoria en sujetos fumadores se deben a una potenciación del sistema endocannabinoide endógeno de la glía (Han et al., 2012).

Por otra parte, varios estudios determinan que los consumidores presentan más dificultades en tareas que implican la atención sostenida pero un acortamiento de los tiempos de reacción, lo que sugiere una mayor velocidad de procesamiento o una mayor impulsividad mediada por el cannabis (Solowij et al., 2011; Lev-Ran et al., 2012). Sin embargo, otros hallazgos defienden que el consumo de cannabis no ejerce un efecto positivo o negativo en la velocidad de procesamiento ni en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas (Vadhan et al., 2007).

Por el contrario, en una revisión sistemática se demostró que la atención se encontraba mermada en el grupo de sujetos sanos bajo los efectos agudos del cannabis mientras que el grupo bajo los efectos del consumo continuado de cannabis durante 3 semanas mantuvo sus funciones atencionales intactas. Por otra parte, las funciones ejecutivas, que incluyen toma de decisiones y de riesgos e impulsividad/inhibición se encontraban disminuidas en todos los grupos de consumidores. Los resultados en memoria de trabajo fueron peores en el grupo bajo los efectos agudos de la droga, pero dentro de la normalidad en los grupos con consumo a medio y largo plazo, y la fluidez verbal estaba preservada en el grupo de sujetos bajo los efectos del consumo agudo

de cannabis. Estos resultados sugieren que la atención y la memoria de trabajo pueden recuperarse a largo plazo en aquellos sujetos que hayan abandonado el consumo, mientras que las funciones ejecutivas están sujetas a un potencial empeoramiento sostenido dado que se localizan en el área prefrontal cerebral. Éste área es la última en configurarse (en torno a la adolescencia y adultez temprana), lo que en gran parte de las ocasiones coincide con el inicio del consumo de cannabis (Crean et al., 2011).

3.1.2. ESTUDIOS EN ADOLESCENTES

A pesar de que los efectos producidos por el consumo de cannabis están mediados por la frecuencia, la cantidad de THC y la duración del consumo, el comienzo en la adolescencia podría determinar la presencia de un declive cognitivo relacionado con la edad. Los adolescentes que comienzan a consumir marihuana alrededor de los 14 años y abandonan el consumo alrededor de los 22, tienen más probabilidad de sufrir problemas cognitivos 5 años más tarde (Brook et al., 2008). Un reciente estudio longitudinal de 1.037 adolescentes consumidores de cannabis comparó el rendimiento cognitivo general antes del inicio del consumo (a los 13 años de edad) y a los 38 años de edad, demostrando un declive cognitivo generalizado. Sus autores proponen que el abandono del cannabis no restaura completamente el rendimiento cognitivo basal, y por tanto, sugieren la presencia de un efecto neurotóxico del cannabis sobre las estructuras cerebrales en momentos críticos del desarrollo, como es la adolescencia, donde se llevan a cabo procesos de modelación estructural cerebral (mielinización, poda axónica y relocalización neuronal) y cuya alteración provocada por el consumo de cannabis y la consecuente desregulación del sistema endocannabinoide interferirá la puesta en

marcha adecuada de los circuitos relacionados con un funcionamiento cognitivo (Meier et al., 2012).

De manera específica, en un estudio transversal en el que se analizaron 65 adolescentes sanos consumidores de cannabis y 65 controles no consumidores se observó que los adolescentes fumadores de cannabis obtenían peores puntuaciones en memoria (recuerdo inmediato y demorado de palabras) (Gonzalez et al., 2012). Otro estudio transversal que analizó el funcionamiento cognitivo de una muestra de N=34 adolescentes consumidores de cannabis, con una edad media=16.1 y una muestra de N=36 adolescentes no consumidores con una edad media=16.4 estableció que el grupo de consumidores de cannabis tenía un peor rendimiento cognitivo en los dominios atención, memoria y aprendizaje, memoria espacial, memoria de trabajo (Harvey et al., 2007).

Por otra parte, un estudio neurobiológico que utilizaba técnicas de resonancia magnética aplicada para examinar una muestra de 47 adolescentes (23 consumidores de cannabis y 24 no consumidores) detectó una hiperactivación en áreas del hipocampo y parietales durante la realización de una tarea que implicaba el uso de la memoria de trabajo ante estímulos novedosos en el grupo de adolescentes consumidores frente a los no consumidores. Este resultado sugiere la existencia de un mecanismo de compensación en los sujetos fumadores puesto que altos niveles de actividad cerebral en tareas de procesamiento de estímulos novedosos constituirían un indicativo de déficit en memoria de trabajo y dificultades en el funcionamiento conjunto de la memoria de trabajo con otras funciones cognitivas (Jager et al., 2010).

3.2. CANNABIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON PSICOSIS

En cuanto a la influencia del consumo de marihuana en el rendimiento cognitivo de sujetos con patologías psiquiátricas y en concreto en pacientes con psicosis, el interés ha aumentado en los últimos tiempos (Sewell et al., 2010) entre otros motivos por ser el cannabis una de las sustancias psicoactivas más usadas (y dentro de las sustancias ilícitas, la más usada) en pacientes con trastornos psiquiátricos (Koskinen et al., 2010), por ser el déficit cognitivo una característica inherente de la psicosis (Kahn et al., 2013) y por la asociación que se ha descrito entre el consumo de cannabis y el inicio de los síntomas psicóticos como por la relación entre el consumo de cannabis y su influencia en el rendimiento cognitivo.

Se ha postulado que los pacientes con psicosis y consumo de cannabis premórbido conforman un grupo distinto al de pacientes sin consumo de cannabis, donde los primeros tendrían un menor número y gravedad de síntomas cognitivos, un mejor ajuste social premórbido (Addington et al., 1997; Holthausen et al., 2002; Pencer et al., 2003; Loughland et al., 2007) y un perfil neuropsicológico distinto al de pacientes no consumidores (deVille et al., 2011). Así, desde un punto de vista dimensional, en el que la psicosis es un continuo en el que se incluyen un conjunto de trastornos que se ordenan en gravedad y con características comunes (van Os et al., 2009), es creciente el interés por descubrir cómo interactúan las sustancias psicoactivas con las funciones cognitivas de estos pacientes.

A continuación se examinan en primer lugar los estudios desarrollados en la población general con psicosis y consumo de cannabis, y, en segundo lugar se revisan los estudios de investigación realizados sobre el consumo de cannabis y los efectos en el rendimiento cognitivo de adolescentes con un primer episodio psicótico.

3.2.1. ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS CON PSICOSIS

Igual que ocurre en los sujetos sanos, los efectos del cannabis en la cognición dependen de la frecuencia, duración y dosis de consumo. En un metaanálisis que incluyó 8 estudios transversales, con una muestra total de 356 pacientes con psicosis, consumidores de cannabis (edad media 28.7 años) y 586 pacientes no consumidores (edad media 32.4 años), se observó que el funcionamiento cognitivo general de los pacientes consumidores fue superior que el de los pacientes no consumidores, con un tamaño del efecto moderado (Rabin et al., 2011). Estos resultados también fueron replicados en otro metaanálisis de 10 estudios que evaluó el efecto del consumo de cannabis en una muestra total de 572 pacientes con psicosis con y sin consumo de cannabis (Yucel et al., 2012). Una revisión sistemática de 23 estudios sobre pacientes con esquizofrenia, consumidores de cannabis, concluyó que el grupo de pacientes consumidores contaba con un mejor rendimiento cognitivo que el grupo de pacientes no consumidores en el momento basal de la evaluación (Loberg et al., 2009). Un estudio transversal con una muestra de N=175 pacientes, con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, consumidores de cannabis (edad media=19.7±5.2), 280 PNCC (edad media=20.5±5.9), reveló que los pacientes consumidores de cannabis (PCC) obtuvieron mejores resultados en medidas de velocidad de procesamiento y habilidades verbales que los pacientes no consumidores de cannabis (PNCC) (DeRosse et al., 2010). En consecuencia, este estudio concluye la probable existencia de un subgrupo de pacientes consumidores mejor adaptado cognitivamente.

En un estudio en el que se reclutó una muestra de 44 pacientes diagnosticados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo más abuso o dependencia de cannabis a lo largo de la vida (con una edad media de 26.3 años) y una muestra de 17 controles sanos, se midió la relación

entre el funcionamiento cognitivo y los diagnósticos de abuso y dependencia, la frecuencia de uso (subdividiendo el grupo de pacientes en tres subgrupos: alta, media y baja frecuencia) y el tiempo pasado desde el último uso de cannabis. Los controles consiguieron mejores resultados en todos los dominios cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y organización perceptual) con respecto de los pacientes. De forma específica, los resultados obtenidos entre los tres grupos de consumidores según su frecuencia indicaron que una alta frecuencia de consumo de cannabis en pacientes estaba relacionada con una mejor ejecución en tareas de velocidad de procesamiento, atención y función ejecutiva. Con respecto del tiempo desde el último consumo, se observó que los pacientes que consumieron en la última semana obtuvieron peores resultados en los dominios de aprendizaje y memoria y organización perceptual de la información compleja. Por el contrario, aquellos pacientes cuyo último consumo se realizó en un tiempo anterior a la última semana obtuvieron mejores resultados en todos los dominios cognitivos evaluados (Coulston et al., 2007).

Por el contrario, otros estudios definen el consumo de cannabis en pacientes con psicosis como elemento influyente y responsable de un peor funcionamiento cognitivo. En un estudio con N=28 pacientes con esquizofrenia y 15 controles se comprobó que algunas funciones cognitivas de los pacientes como memoria visual y espacial y función ejecutiva se encontraban en un nivel de funcionamiento más bajo que el de los controles sanos. Cuando se examinaron las diferencias entre pacientes, los consumidores mostraban déficits en la atención sostenida, pero cometían más errores de "falsa alarma" (falsos positivos), acortando los tiempos de respuesta o de reacción con respecto de los pacientes no consumidores. Este hallazgo matiza los resultados obtenidos en la velocidad de proceso preservada. En este estudio, los resultados se interpretan como una tendencia de los pacientes

consumidores a la impulsividad, ya que “sacrifican” la precisión por la velocidad de proceso (Lev-Ran et al., 2012).

De la misma manera que el consumo de cannabis tiene efectos evidentes en el rendimiento cognitivo de pacientes con psicosis, la abstinencia de cannabis también podría tener efectos en el rendimiento cognitivo. A primera vista, cabe pensar que estos efectos serían contrarios a los experimentados a consecuencia del consumo. Sin embargo, los estudios no son concluyentes. Algunos estudios encuentran mejoras en el rendimiento cognitivo en pacientes adultos con esquizofrenia que abandonaron el consumo tras la aparición del primer episodio (Rentzsch et al., 2011) y otros ausencia de diferencias comparando una muestra de pacientes consumidores (N=65) versus no consumidores (N=34) a los 15 meses de seguimiento (Leeson et al., 2012). La controversia puede ser en parte debida a que la mayoría de los estudios realizan comparaciones transversales que no cuentan con la proporción de cambio ocurrido entre varias mediciones a lo largo del tiempo.

Por otra parte, algunos estudios también han revelado la ausencia de diferencias en funcionamiento cognitivo entre pacientes con un diagnóstico dentro del espectro de la psicosis y consumo de cannabis y aquellos pacientes no consumidores. En un estudio en el que se comparó el funcionamiento cognitivo de 33 pacientes con esquizofrenia y consumidores de cannabis y 33 pacientes no consumidores se demostró la ausencia de diferencias entre los dos grupos (las funciones evaluadas fueron comprensión verbal, habilidad visuo-espacial, funciones ejecutivas, memoria verbal y visual y atención sostenida) (Addington et al., 1997). En un estudio con una muestra de 21 pacientes diagnosticados con esquizofrenia y consumo de cannabis y 343 pacientes con esquizofrenia y ausencia de consumo, se obtuvieron diferencias entre los dos grupos en los dominios de atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, donde los PNCC obtuvieron mejores

resultados. Sin embargo, estas diferencias desaparecieron cuando se replicaron los análisis controlando por el funcionamiento premórbido, variable que podría explicar la presencia de diferencias en el rendimiento cognitivo de pacientes con psicosis según la presencia o ausencia de consumo de cannabis (Ringen et al., 2013).

En la tabla 1 se resumen los estudios revisados que evaluaron la relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo en sujetos adultos con psicosis.

Tabla 1. Comparativa del funcionamiento cognitivo entre pacientes con psicosis consumidores de cannabis (PCC) vs. pacientes no consumidores (PNCC)

N consumidores de cannabis	Tipo estudio	Edad (Media±DS)	Consumo concomitante de otras drogas además del cannabis	Características diagnósticas	Dominios evaluados	Resultados cognitivos: consumidores vs. no consumidores	Referencia
18 PCC/ 59 PNCC	Transversal	35.4±5.6	Ninguna	Psicosis no afectiva o trast. del estado de ánimo con síntomas psicóticos	AyM y FFEE	Diferencias significativas en medidas de inhibición de la FFEE. PCC mejor que PNCC	(Liraud et al., 2002)
14 PCC/ 13 PNCC	Transversal	29±9/28±12	Alcohol y tabaco	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	A, VP, AyM, FFEE, WM e impulsividad	Diferencias en el subtest dígitos directos del WAIS-III (mejor PCC). Ausencia de diferencias en el resto de subtests	(Sevy et al., 2007)
21 PCC/ 23 PNCC	Transversal	22.1±3.9/29.0±6.4	Estimulantes, cocaína, opiáceos, alucinógenos y alcohol	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	VP, FFEE, habilidades, visuoespaciales y fluidez verbal	PCC tendencia a la significación en tareas de FFEE (WCST). PNCC mejor ejecución en fluidez verbal y en dígitos inversos WAIS-III	(Wobrock et al., 2007)
27 PCC/ 23 PNCC	Transversal	29.8±9.8/40.5±10.7	Alcohol, cocaína y alucinógenos	Esquizofrenia paranoide	WM, VP y FFEE	No hay diferencias significativas	(Thoma et al., 2007)

16PCC/ 14 PNCC	Transversal	28.2±5.4/29.4±6.2	Alcohol, tabaco y cocaína	Esquizofrenia	FFEE, VP, habilidades visuoespaciales	Mejores resultados en FAS categorías y WCST en PCC	(Joyal et al., 2003)
44 PCC/ 32 PNCC	Transversal	31.4±11/34.3±11.1	Alcohol, cocaína y "otras sustancias"	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	Velocidad motora y memoria visuoespacial	Mejores resultados en velocidad motora y memoria visuoespacial en PCC	(Potvin et al., 2005)
35 PCC/ 34 PNCC	Transversal	27.1/29.6	Tabaco	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	AyM, WM, VP, A, FFEE	PCC mejores resultados en AyM, WM, VP y FFEE. Dentro de los PCC, aquellos con una mayor frecuencia de consumo obtuvieron mejores resultados en A y WM	(Schnell et al., 2009)
13 PCC/ 22 controles consumidores	Longitudinal prospectivo (3 días)	44.5±10.4/29±11.6	Ninguna	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	AyM, A y fluidez verbal	PCC peores resultados en aprendizaje y memoria (recuerdo libre inmediato y demorado)	(D'Souza et al., 2005)
128 PCC/ 736 PNCC	Transversal	39.2±10.5/40.8±11	Cocaína y metanfetamina.	Esquizofrenia	MV, VP, WM, Vigilancia y razonamiento	Ausencia de diferencias en ninguno de los dominios cognitivos en PCC vs. PNCC	(Bahorik et al., 2013)
22 PCC/ 49 PNCC/ 36 controles consumidores/ 35	Transversal	31.4±7.5/37.8±9.2/ 28.9±8.8/34.2±12.7	Tabaco y alcohol	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	A, FFEE, WM	No diferencias entre PCC y PNCC excepto en errores no perseverativos	(Scholes et al., 2010)

controles no consumidores							del WCST (PCC peores resultados)	
27 PCC/ 26 PNCC/ 32 controles consumidores/ 34 controles no consumidores	Transversal	34.6±11.1/28.1±7.4/ 29.58±7.7/29.5±8.0	Tabaco, cocaína, anfetamina, LSD, heroína	Esquizofrenia	A		Mejores resultados en atención en los PCC	(Rentzsch et al., 2011)
18 PCC actualmente con dependencia/21 PCC con dependencia en el pasado/8 PNCC	Transversal	31.6±9.6/34.8±9.2/ 45.5±6.5	Tabaco	Esquizofrenia o trast. esquizoafectivo	A, VP, FFEE, AyM, WM e impulsividad		No diferencias entre PCC y PNCC. Los PCC con consumo a lo largo de la vida obtuvieron mejores resultados en VP que los PCC sin criterios de dependencia actual	(Rabin et al., 2013)
632 PCC/ 324 PNCC	Transversal	26.5±6.4/ 28.9±8.7	Tabaco y alcohol	Psicosis no afectiva	A, AyM, FFEE, WM, VP		No hay diferencias entre los PCC y PNCC en ninguno de los dominios evaluados	(Meijer et al., 2012)
12 PCC/ 9 pacientes consumidores de opioides/ 19 pacientes consumidores de anfetamina	Transversal	25.0±3.1/ 29.1±5.1/ 22.3±2.7	Opioides, anfetamina	Esquizofrenia	WM, VP, FFEE		PCC peor que el resto de pacientes con consumidores de otras drogas en todos los dominios evaluados	(Krysta et al., 2012)

*VP: Velocidad de procesamiento, MT: Memoria de trabajo, A: Atención; MV: Memoria verbal

3.2.2. ESTUDIOS EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

La importancia del estudio de la relación entre consumo de cannabis y rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos (PEP) se deriva de la posibilidad de control de variables de confusión que son inherentes a las psicosis de larga duración como una mayor cronicidad del trastorno o una mayor exposición a la medicación que podría interferir tanto en el rendimiento cognitivo de los pacientes en el momento de realización de la pruebas, como en la interpretación de los resultados derivados de las investigaciones realizadas.

A continuación se examinan en primer lugar los estudios desarrollados en la población adulta con un PEP y consumo de cannabis y sus efectos en el funcionamiento cognitivo. En segundo lugar se revisan los estudios realizados en adolescentes con PEP y consumo de cannabis sobre su rendimiento cognitivo.

3.2.2.1. ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

Al igual que los estudios realizados en población con trastornos psicóticos de larga evolución, los resultados de los estudios sobre rendimiento cognitivo y consumo de cannabis en adultos con un primer episodio psicótico no son concluyentes (deVille et al., 2011). Las inconsistencias se han atribuido a la variabilidad de diseños metodológicos utilizados por cada uno de los estudios y a las limitaciones metodológicas intrínsecas a los proyectos (consumo de otras drogas concomitantes, ausencia de una medida exacta de la dosis consumida por cada sujeto o del compuesto químico procedente

de la planta, etc.)(Coulston et al., 2007). Sin embargo, los estudios actuales apuntan hacia la presencia de mejores resultados en el rendimiento cognitivo de adultos con un primer episodio psicótico.

En un estudio transversal de 19 sujetos con un primer episodio psicótico consumidores de cannabis (edad media= 22.0 ± 3.5) y 20 pacientes PEP no consumidores (edad media= 27.7 ± 9.3), se observó que aquellos pacientes que consumieron cannabis antes del primer episodio obtuvieron mejores resultados en tareas que evaluaron la atención, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento que los PNCC. Esta diferencia era mayor si el consumo se inició antes de los 17 años (Jockers-Scherubl et al., 2007). Un estudio transversal con una muestra con 85 pacientes con PEP (de los que 59 consumían cannabis a lo largo de la vida, con una edad media de 20.7 ± 2.8 años) y 26 pacientes PEP no consumidores, con una media de edad de 20.6 ± 3.5 años se observó un perfil cognitivo con puntuaciones más elevadas en los pacientes consumidores con respecto de los pacientes no consumidores. Aquellos con consumo de cannabis, obtuvieron mejores puntuaciones en memoria visual, memoria de trabajo y función ejecutiva. Estos resultados sugieren la presencia de un perfil cognitivo superior en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia que consumen cannabis (Yucel et al., 2012). Otro estudio transversal con medidas basal, al año y a los dos años de seguimiento, con una muestra de total de 183 sujetos, de los cuáles 24 consumían sólo cannabis demostró que los pacientes consumidores obtenían mejores resultados que los no consumidores en medidas de cognición global tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento (McCleery et al., 2006).

En un estudio reciente que incluye una muestra de 200 pacientes con un primer episodio psicótico de edades comprendidas entre los 18 y 50 años se examinaron de forma transversal tres subgrupos: 1) pacientes consumidores de cannabis (N=28; edad media= 24.1 ± 6.5), 2) pacientes no consumidores (N=78; edad media= 29.3 ± 8.6) y 3) controles (N=80;

edad media=30.4±8.3). Se observó una disminución de la atención y las funciones ejecutivas en el grupo de pacientes consumidores respecto de los pacientes no consumidores. Tanto en atención como en memoria de trabajo, ambos grupos obtuvieron puntuaciones inferiores comparados con los controles (Cunha et al., 2013).

En cuanto a estudios longitudinales, un estudio de un año de seguimiento de 104 pacientes (47 consumidores y 57 no consumidores) y 37 controles sanos cuyo funcionamiento cognitivo fue evaluado transversal y longitudinalmente desde el momento basal hasta un 1 año de seguimiento reveló que los pacientes consumidores obtenían mejores puntuaciones que los pacientes no consumidores en tareas de atención y funciones ejecutivas tanto en el momento basal como a un año de seguimiento. Sin embargo, la evaluación del cambio al año no mostró diferencias entre los grupos de pacientes en función del consumo de cannabis (Rodriguez-Sanchez et al., 2010). Otro estudio longitudinal retrospectivo de 12 años de seguimiento de 26 pacientes PEP y consumo de cannabis y 37 pacientes PEP no consumidores reveló un funcionamiento cognitivo superior en el grupo de PCC con respecto del grupo PNCC en tareas que evaluaban el dominio de aprendizaje y memoria, la fluidez verbal y las habilidades visuoestructurales (Stirling et al., 2005).

Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento en las funciones cognitivas. En un estudio transversal de 119 pacientes con un primer episodio psicótico, consumidores de cannabis y 160 controles consumidores se observó que el funcionamiento cognitivo era superior en el grupo de PCC, pero al covariar por el CI premórbido, desaparecieron todas las diferencias observadas en funcionamiento cognitivo entre PCC y PNCC (Ferraro et al., 2013).

3.2.2.2. ESTUDIOS EN ADOLESCENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

En lo que respecta a la investigación sobre cannabis y funcionamiento cognitivo en primeros episodios psicóticos en población adolescente, hasta ahora se han encontrado tan sólo dos estudios, ambos de diseño transversal (de la Serna et al., 2010; James et al., 2011). En ellos se aprecia la existencia de un rendimiento cognitivo preservado en pacientes consumidores con respecto de los no consumidores.

El primero de los estudios incluye una muestra de 108 pacientes adolescentes con PEP y edades comprendidas entre los 9 y 17 años, de los cuales 32 consumían cannabis (edad media=16.3±0.2) y 76 no consumían cannabis (edad media=15.2±0.2), así como también una muestra de controles sanos no consumidores (N=96, edad media=15.2±0.2). Se demostró la existencia de diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo de los PCC y de los PNCC con respecto de la muestra de controles sanos no consumidores, obteniendo los dos primeros grupos peores puntuaciones que los controles en los dominios cognitivos examinados (atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funciones ejecutivas). Sin embargo, al comparar los PCC y los PNCC, los primeros obtuvieron mejores resultados en pruebas de atención y funciones ejecutivas en el momento de aparición del primer episodio psicótico (de la Serna et al., 2010).

El segundo estudio, que examinó el rendimiento cognitivo de una muestra de 16 adolescentes con PEP consumidores de cannabis (edad media= 16.4±1.1) y una muestra de 16 adolescentes con PEP pero sin consumo (edad media=16.2±1.2), no se hallaron diferencias significativas ni en el componente verbal ni en el manipulativo ni en el CI global de adolescentes con PEP con o sin consumo de cannabis (James et al., 2011).

Ninguno de estos estudios examina la tipología de consumo ni explora su asociación con el funcionamiento cognitivo de forma longitudinal, por lo que actualmente la cuestión acerca de las funciones cognitivas que se ven afectadas por el patrón de consumo de cannabis a lo largo del tiempo permanece sin esclarecer. El presente estudio trata de aportar datos sobre esta cuestión.

4. PSICOSIS, CANNABIS Y FUNCIONAMIENTO

Diversos estudios han tratado de establecer una relación entre el consumo de cannabis y el funcionamiento general en sujetos con psicosis. Varios estudios establecen la presencia de diferencias significativas en el funcionamiento general entre pacientes consumidores y pacientes no consumidores de cannabis, con mejores resultados en el funcionamiento dentro del grupo de consumidores. Uno de los estudios que examinó esta cuestión de manera transversal en una muestra de 175 adultos con psicosis consumidores de cannabis en comparación con una muestra de 280 pacientes no consumidores fue la presencia de un mejor funcionamiento general en los PCC con respecto de los PNCC (DeRosse et al., 2010). Por el contrario, otro estudio transversal realizado en una muestra de 16 adolescentes con PEP con consumo de cannabis y de 16 adolescentes con PEP y ausencia de consumo, no se observaron diferencias entre el consumo de cannabis y el funcionamiento general (James et al., 2011). Por último, un amplio estudio que incluía una muestra de 632 pacientes con psicosis, consumidores de cannabis en comparación con 324 pacientes no consumidores encontró diferencias significativas entre ambos grupos donde el grupo de PCC mostró un peor funcionamiento que el grupo PNCC en el funcionamiento general medido con la escala GAF y diferencias significativas en el funcionamiento académico medido con

los años de educación, donde el PCC alcanzó un menor número de años de educación que el grupo PNCC (Meijer et al., 2012).

Con respecto de estudios que examinan la tipología de consumo de cannabis y su influencia en el funcionamiento general de pacientes con PEP, un estudio en 26 pacientes con psicosis y consumo de cannabis continuado, pero que abandonaron el consumo en los últimos seis meses previos a la evaluación, en relación a 15 pacientes con consumo actual y 15 pacientes que nunca consumieron determinó que el primer grupo tenía un mejor funcionamiento general que los pacientes con psicosis que nunca consumieron. Este dato sugiere la existencia de un mejor funcionamiento general por parte del grupo de pacientes consumidores (Carey et al., 2003). En la misma línea, en un estudio longitudinal de 8 años de seguimiento con una muestra de 92 pacientes con FEP de los cuales 25 consumieron cannabis durante todo el período de seguimiento, 27 consumieron cannabis pero abandonaron el consumo al seguimiento y 40 pacientes FEP no consumieron cannabis, se observó una mejora en el funcionamiento general en el grupo de pacientes consumidores que abandonaron el cannabis al seguimiento con respecto del grupo de pacientes con consumo continuado y al grupo de no consumidores (Gonzalez-Pinto et al., 2011).

Un estudio longitudinal de tres años de seguimiento en adolescentes con síntomas atenuados de psicosis, compuesto de una muestra de sujetos consumidores de cannabis con edades comprendidas entre los 12 y los 22 años y otra muestra de 59 sujetos sanos determinó que los consumidores obtuvieron mejores puntuaciones en el funcionamiento general y social, medido con la escala GAF, que los no consumidores (Auther et al., 2012).

Ninguno de estos estudios ha evaluado el cambio en funcionamiento general y académico en una muestra de adolescentes

con un primer episodio psicótico a lo largo del tiempo. En nuestro estudio se pretende arrojar luz sobre esta cuestión.

5. RESUMEN Y ORIGINALIDAD DEL ESTUDIO

En cuanto a los estudios revisados, no se han encontrado resultados concluyentes que determinen la magnitud de cambio en la relación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo de pacientes consumidores de cannabis y en particular en adolescentes con un primer episodio psicótico. Lo que sí parece consensuado son los riesgos asociados al consumo de cannabis en cuanto a la aparición de psicosis y afectación en la gravedad de los síntomas, el rendimiento cognitivo y la funcionalidad general (sobre todo en personas biológicamente vulnerables y con cantidades de consumo elevadas y mantenidas en el tiempo). Estos efectos se hacen más evidentes en sujetos con edades de inicio de consumo temprano. En este sentido, se hace necesaria la realización de estudios longitudinales que puedan esclarecer la influencia del consumo de cannabis en el rendimiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico.

La originalidad del presente estudio radica en ser el primero que utiliza un diseño longitudinal de seguimiento a dos años, que examina el consumo de cannabis y sus efectos en el rendimiento cognitivo en una muestra de adolescentes con un primer episodio psicótico (de corta evolución: $15,68 \pm 1.7$), consumidores de cannabis. Se trata además del primer estudio longitudinal que examina esta relación de acuerdo al patrón de consumo y el primero que examina longitudinalmente las diferencias en rendimiento académico en adolescentes con psicosis en función del patrón de consumo de cannabis. Para ello se establecen cuatro grupos: 1) consumo en el momento basal y a los dos años (CCC),

2) inicio de consumo tras el primer episodio psicótico (CNI), 3) abandono del consumo tras el primer episodio psicótico (CAC) y 4) ausencia de consumo tanto en el momento basal como a los dos años (PNCC), en los que se evaluó su rendimiento cognitivo y su funcionamiento general y académico en comparación con una muestra de controles sanos.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS PRINCIPALES

1. Los pacientes adolescentes con un primer episodio psicótico de inicio temprano (PIT) consumidores de cannabis presentarán un deterioro progresivo en el rendimiento cognitivo con respecto a pacientes no consumidores, especialmente manifiesto en las funciones cognitivas de atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento a los dos años de seguimiento
2. Los pacientes adolescentes con PIT consumidores de cannabis presentarán un deterioro progresivo en el funcionamiento general con respecto de los pacientes no consumidores a los dos años de seguimiento

2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

3. La magnitud del deterioro cognitivo a los dos años con respecto de los controles sanos será más elevada en los pacientes consumidores de cannabis que en pacientes no consumidores
4. Los pacientes consumidores de cannabis durante el periodo de evaluación basal presentaran un rendimiento cognitivo superior que los pacientes no consumidores, en concreto, en los dominios de atención, velocidad de procesamiento y función ejecutiva
5. Los pacientes que continúen consumiendo cannabis tendrán un rendimiento cognitivo inferior en atención, memoria de trabajo,

funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento en comparación con los que pacientes que abandonen el consumo a los dos años de seguimiento

6. Los pacientes que a lo largo de los dos años siguientes al primer episodio inicien el consumo de cannabis, mejorarán la atención, la velocidad de proceso y la función ejecutiva frente a los pacientes que continúen consumiendo cannabis a los dos años
7. Los pacientes con un consumo continuado de cannabis experimentarán un deterioro progresivo en el funcionamiento general y académico con respecto a los pacientes que abandonan el consumo durante los dos años de seguimiento

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Determinar la presencia de deterioro progresivo en el rendimiento cognitivo asociado al uso de cannabis en pacientes adolescentes con PIT frente a pacientes no consumidores a los dos años de seguimiento
2. Comprobar la presencia de deterioro progresivo en el funcionamiento general de pacientes adolescentes con PIT consumidores de cannabis frente a pacientes no consumidores a los dos años de seguimiento

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

3. Comparar el grado de deterioro cognitivo presente en pacientes consumidores de cannabis y pacientes no consumidores frente a sujetos controles sanos a los dos años de seguimiento

4. Determinar la existencia de un rendimiento cognitivo preservado asociado al consumo de cannabis en pacientes adolescentes consumidores con un primer episodio psicótico en comparación con pacientes no consumidores en el momento basal
5. Comprobar la existencia de diferencias en el rendimiento cognitivo según la tipología de consumo de cannabis a los dos años de seguimiento
6. Determinar la presencia de trayectorias de cambio diferencial en el rendimiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico según la tipología de consumo de cannabis desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento
7. Determinar el patrón de cambio diferencial en el funcionamiento general y académico de pacientes adolescentes con PIT de acuerdo al patrón de consumo de cannabis

The background features an abstract geometric design. It includes three sets of overlapping circles in shades of gold and yellow. One large set is in the top right, a smaller set is in the middle right, and another large set is in the bottom right. Two thin gold lines intersect: one runs diagonally from the top left towards the middle right, and the other runs diagonally from the top right towards the bottom left, crossing the first line.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MUESTRA

Los sujetos fueron reclutados como parte del “Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y Adolescentes” o *Child and Adolescent First-Episode Study (CAFEPS)* (Castro-Fornieles et al., 2007), financiado por El Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Economía y Competitividad, y como parte de la continuación de esta red, dentro del programa de psicosis de inicio temprano, coordinado por el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, (IISGM), CIBERSAM www.hggm.es/ua.

El objetivo principal de esta línea de trabajo, a través de la cual se ha reclutado tanto a pacientes como a controles sanos, es identificar factores pronósticos que faciliten una intervención temprana y eficaz en las psicosis de inicio temprano (PIT). Para ello, se examinan factores clínicos, neuropsicológicos, bioquímicos, genéticos, inmunológicos y de neuroimagen para la búsqueda de marcadores de naturaleza variada en la psicosis dentro de una estructura multidisciplinar y multicéntrica, con la participación de centros clínicos y centros de investigación básica en colaboración con centros universitarios (Castro-Fornieles et al., 2007).

Con este objetivo, los sujetos fueron reclutados desde marzo de 2003 hasta noviembre de 2005 en seis hospitales nacionales: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Niño

Jesús de Madrid, Clínica Universidad de Navarra y Hospital Santiago Apóstol de Vitoria. A partir de entonces continuaron tanto el seguimiento como el reclutamiento de estos sujetos en dos de los centros clínicos participantes: Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Hospital Clínic de Barcelona. El presente estudio describe los datos clínicos y neuropsicológicos de la muestra reclutada desde marzo de 2003 hasta noviembre de 2011. De este modo, se evaluó una muestra de 155 pacientes consumidores (N=64) y no consumidores de cannabis (N=91) con un primer episodio psicótico y una muestra de 96 controles sanos en el momento basal y a los dos años de seguimiento, de acuerdo a los criterios que se exponen a continuación.

1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Inclusión

- Edad comprendida entre los 12 y los 18 años
- Presencia de al menos 1 síntoma psicótico de inicio antes de los 18 años de edad y corta evolución [no superior a 6 meses (en la muestra reclutada desde marzo de 2003 hasta noviembre de 2005) o 2 años (muestra reclutada desde noviembre de 2005 hasta noviembre de 2011)]
- Hablar correctamente español
- Consentimiento informado para el estudio de un progenitor o tutor legal y asentimiento del menor

Exclusión

- Comorbilidad con otros trastornos del eje I (en el caso de consumo de sustancias, el uso no se considera un criterio de

exclusión si los síntomas persisten más de dos semanas después resultados positivos en el análisis de orina)

- Retraso mental si el cociente intelectual (CI) se encontraba por debajo de 70 y existía un deterioro significativo del funcionamiento previo al PEP
- Presencia de enfermedades médicas del sistema nervioso central y/o presencia de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia
- Trastorno generalizado del desarrollo
- Embarazo o lactancia

1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE CONTROLES

Inclusión

- Edad comprendida entre 12 y 18 años
- Perfil sociodemográfico similar al grupo de pacientes
- Hablar correctamente español
- Consentimiento informado del estudio, firmado por la madre, padre, tutor o representante legal del menor

Exclusión

- Consumo de cannabis
- Diagnóstico psiquiátrico según DSM-IV-TR
- Presencia de enfermedades orgánicas del Sistema Nervioso Central, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia y/o retraso mental

- Embarazo y lactancia

La muestra de pacientes se subdividió en cuatro subgrupos según la tipología de consumo de cannabis, examinada a través de las escalas descritas en el apartado 3. *Diseño Experimental*:

- a) Pacientes que consumían cannabis al inicio del primer episodio (momento de evaluación basal) y mantenían el consumo a los dos años de seguimiento (consumidores de cannabis continuados: CCC)
- b) Aquellos que consumían cannabis al inicio del episodio (momento de evaluación basal) e interrumpieron el consumo a lo largo de los dos años de seguimiento (consumidores que abandonan el cannabis: CAC)
- c) Pacientes que no consumían en el momento del primer episodio (evaluación basal) y comenzaron a consumir a lo largo de los dos años de seguimiento (consumidores de cannabis de nuevo inicio: CNI)
- d) Pacientes que no consumían cannabis ni en el momento basal ni a los dos años de seguimiento (pacientes no consumidores de cannabis: PNCC)

2. CONTEXTO DE ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados desde marzo de 2003 hasta noviembre de 2005 en las consultas ambulatorias y unidades de hospitalización de los seis centros que inicialmente participaron en el estudio (Hospital Clínic de Barcelona, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Marqués de Valdecilla, Hospital Santiago

Apóstol, Clínica Universidad de Navarra y Hospital Infantil Universitario Niño Jesús) y desde noviembre de 2005 hasta noviembre de 2011 en dichos dispositivos dentro del Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (tabla 2). En el momento de reclutamiento inicial, los seis centros daban cobertura a una población de aproximadamente 8 millones de personas en total.

La muestra de controles fue obtenida a través de la difusión del estudio por medio del boca a boca y la colocación de carteles y anuncios informativos sobre el estudio en las consultas de Pediatría de los centros clínicos participantes y en centros educativos. Para asegurar la homogeneidad de factores sociodemográficos, esta difusión se realizó dentro de las mismas áreas de reclutamiento de los pacientes. Así, ambas muestras se parearon por edad, sexo y años de educación.

Los controles recibieron una compensación económica por el esfuerzo realizado y el tiempo dedicado al estudio (ver apartado I principios éticos).

Tabla 2. Reclutamiento de pacientes y controles por centro participante

Institución	Pacientes N (%)	Controles N (%)
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	88 (56.7)	42 (43.8)
Hospital Clínic Universitari	27 (17.4)	28 (29.2)
Hospital Santiago Apostol	15 (9.7)	8 (8.3)
Hospital Niño Jesús	11 (7.1)	2 (2.1)
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	8 (5.2)	11 (11.4)
Clínica Universitaria de Navarra	6 (3.9)	5 (5.2)

En cada uno de los centros, un psicólogo con experiencia estableció el primer contacto telefónico con los participantes y administró por teléfono una escala de screening para confirmar la idoneidad de los controles en cuanto a criterios de inclusión o exclusión. En el caso de los pacientes, el psicólogo de estudio se encontraba en contacto permanente con los psiquiatras clínicos del centro y estos ofrecían la participación en el estudio a aquellos pacientes que cumplieran criterios de inclusión. Una vez aceptada la participación, el psicólogo establecía contacto telefónico con el paciente para concretar día y hora con objeto de completar las evaluaciones.

Durante el reclutamiento, 164 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Sin embargo, 9 pacientes fueron excluidos. En cuanto a controles, de los 104 contactados, 8 fueron excluidos (figura 1).

En total, la muestra utilizada en este estudio está configurada por 155 pacientes, de los cuales 64 fumaban cannabis en el momento basal (41.3%) y 91 (58.7%) no consumían esta sustancia. Todos cumplieron las evaluaciones clínica y neuropsicológica de la visita basal. En el seguimiento a los dos años, 109 pacientes y 72 controles completaron la evaluación clínica. Se produjo una pérdida del 15.6% de PCC y de 10.1% de PNCC a los dos años de seguimiento. La figura 1 representa el diagrama de flujo de los pacientes y de los controles en el estudio desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento.

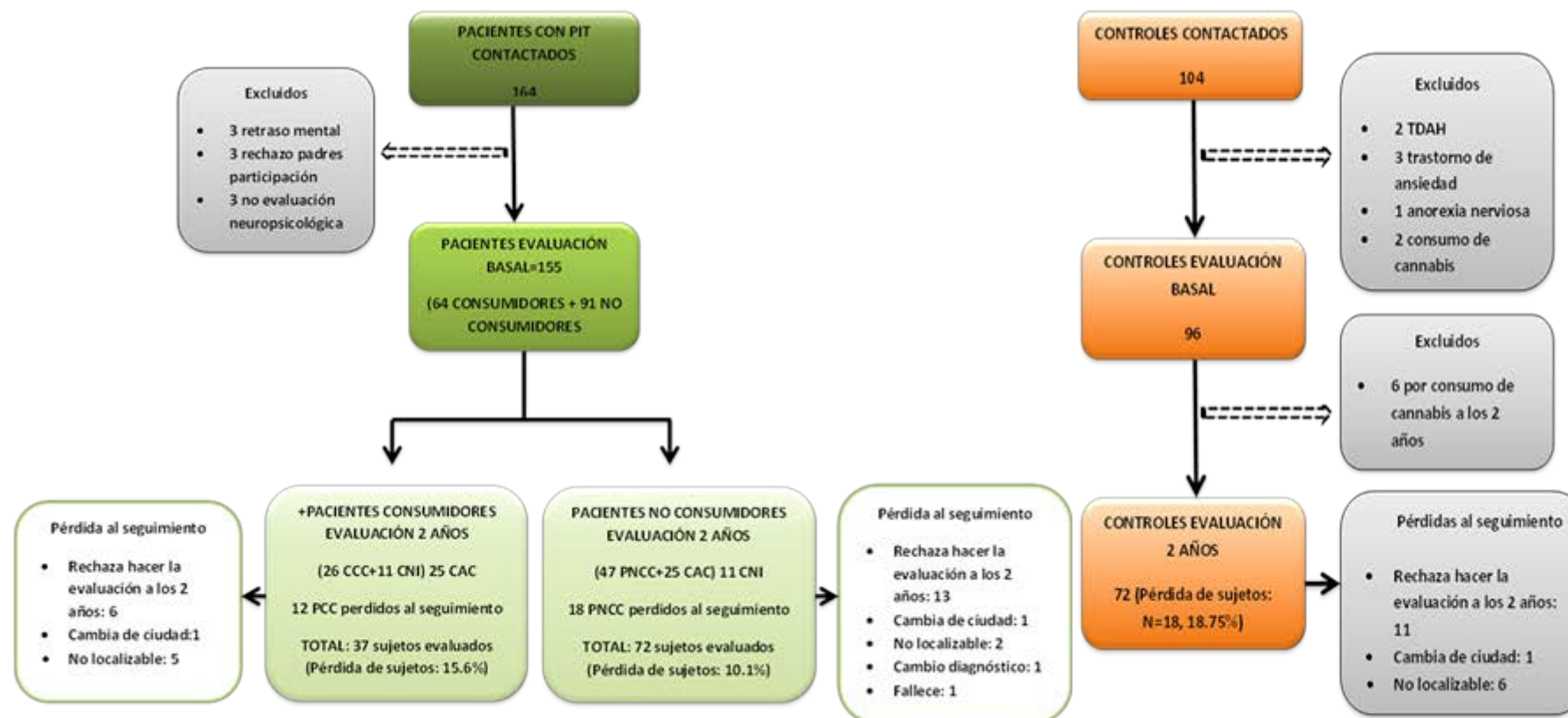


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes y controles durante los 2 años de seguimiento del estudio

*En el caso de consumo de tóxicos en el momento basal, se le ofrecía el estudio a los participantes si los síntomas psicóticos se mantenían pasados 14 días desde el último análisis de tóxicos en orina negativo

La doctoranda desarrolló el presente estudio en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, contribuyendo en su diseño experimental, participando activamente tanto en la difusión del estudio, como en el reclutamiento y la coordinación de las pruebas, y evaluando el rendimiento cognitivo en pacientes y en controles, así como también llevando a cabo todos los análisis estadísticos pertinentes.

2.1. PRINCIPIOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de todos los centros participantes en el estudio y cumple con todos los principios éticos en la investigación médica con humanos dispuestos en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013). Todos los adolescentes (mayores de 12 años) y sus tutores legales firmaron el Consentimiento Informado que ratifica la aceptación de su participación en el estudio. Los datos obtenidos eran estrictamente confidenciales y exclusivamente destinados a fines investigadores de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

Todos los datos del estudio fueron exportados de la base general del estudio con el Vº Bº del coordinador (Dr. C. Arango) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL

Este estudio es observacional, multicéntrico, longitudinal y descriptivo. El diseño del trabajo es de casos-controles y su objetivo es establecer el grado de asociación entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico así como el grado de asociación de dicho consumo con su funcionamiento general y académico a los dos años de seguimiento, en comparación con un grupo control, y de acuerdo a la tipología de consumo de cannabis: 1) consumo continuado de cannabis (CCC), 2) abandono del consumo de cannabis durante el seguimiento (CAC), 3) inicio del consumo de cannabis durante los dos años de seguimiento (CNI) y 4) pacientes no consumidores de cannabis (PNCC).

Las variables que se recogieron en el estudio fueron las siguientes (figura 2):

Variables dependientes

Se han considerado las siguientes variables dependientes o criterio: 1) el funcionamiento cognitivo medido a través de las diferentes pruebas y subtests neuropsicológicos aplicados (ver tabla 4) tanto en el momento basal como a los dos años; 2) los índices correspondientes a los dominios cognitivos en que se agruparon en basal y a los dos años de seguimiento (ver tabla 4); 3) el funcionamiento general medido a través de la Escala de evaluación global para niños (*Children's Global Assessment Scale* - C-GAS) en basal y a los dos años y 4) el funcionamiento académico medido a través de los años de educación en el momento basal y a los dos años de seguimiento.

Variables independientes

Los factores de estudio son: 1) la presencia o ausencia de consumo de cannabis en basal y a los dos años y 2) la tipología del consumo de

cannabis del paciente (consumo continuado desde el momento basal hasta los dos años, abandono del consumo después del primer episodio, inicio del consumo tras el primer episodio y no consumo de cannabis tanto en el momento basal como a los dos años).

Variables de confusión

Como potenciales variables de confusión se seleccionaron la edad y el consumo de tabaco, de alcohol y de otras drogas dada la relación significativa observada al comparar los grupos de pacientes consumidores, de pacientes no consumidores y los controles tanto en el momento basal como a los dos años (ver figura 2). Además, se consideró necesaria la selección de la dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina, los síntomas positivos, negativos y generales de la Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) como variables de confusión en los grupos de pacientes dada su correlación con los dominios cognitivos en el momento basal (ver tabla 9). A los dos años, no se observaron correlaciones significativas entre los síntomas positivos y síntomas generales de la escala PANSS, por lo que se excluyeron dichas covariables en los análisis realizados a los dos años de seguimiento.

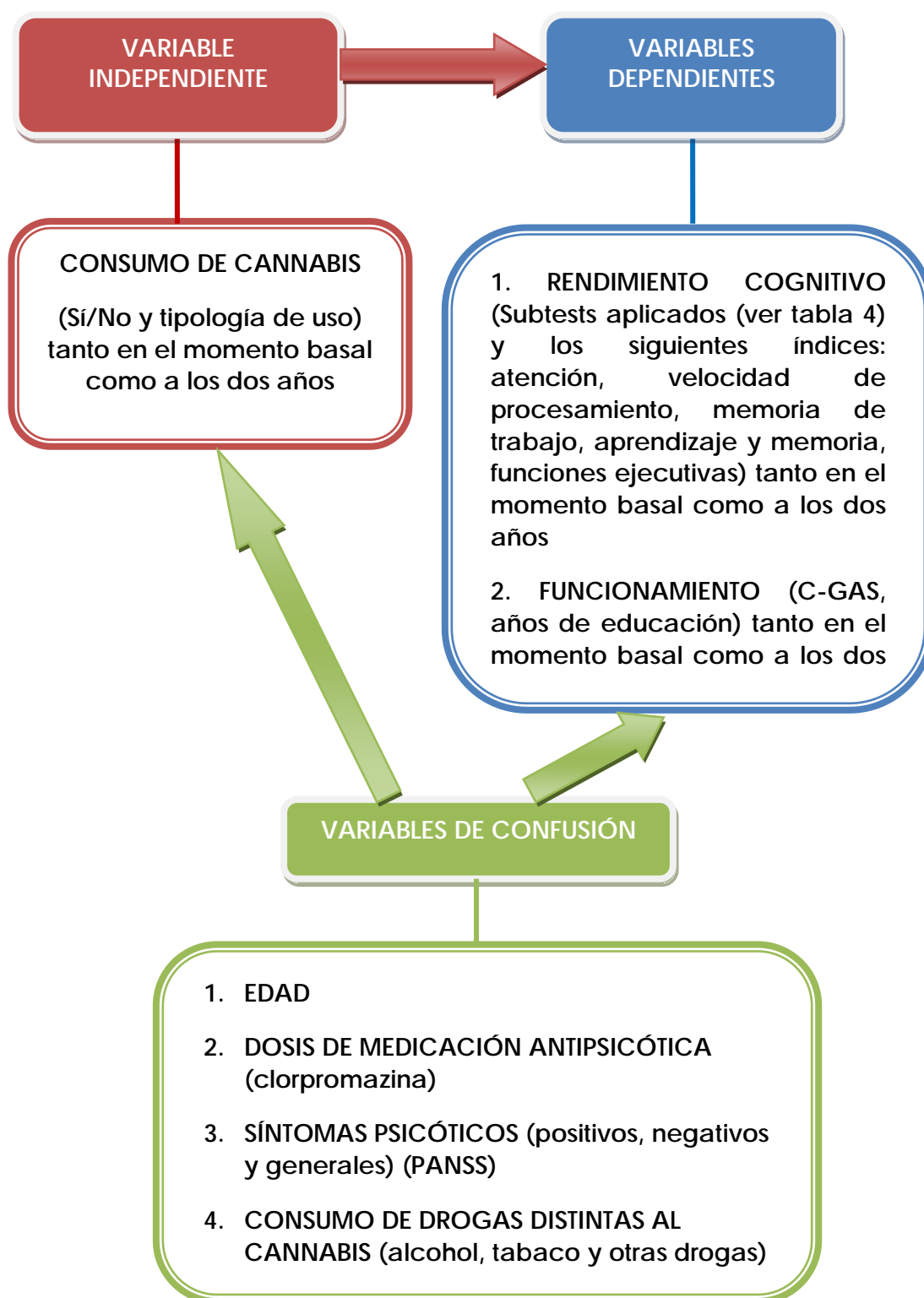


Figura 2. Diagrama de variables de estudio

El procedimiento de evaluación se realizó de acuerdo al cronograma de visitas preestablecidas. Una vez el participante era informado del estudio y proporcionaba su consentimiento, éste era entrevistado tanto por su psiquiatra de referencia como por un psiquiatra y un psicólogo experimentados y entrenados en la administración de los instrumentos de evaluación clínica y neuropsicológica utilizados en este estudio (ver apartado 3.1. *Evaluación clínica* y apartado 3.2. *Evaluación neuropsicológica*). La recogida de datos se realizaba por escrito, en el cuaderno de recogida de datos (CRD) de cada sujeto, administrando las pruebas en el mismo orden a todos los sujetos.

De todos los datos recogidos en la entrevista sociodemográfica, clínica y neuropsicológica, se enumeran a continuación aquellos seleccionados y los instrumentos utilizados para su recolección:

1. Datos sociodemográficos y clínicos

- *Datos sociodemográficos*: edad, sexo, raza, estatus socioeconómico (calculado con la Escala de Hosllingshead-Redlich, donde V representa el valor más alto y I el más bajo) (Hollingshead et al., 1958) y años de educación completados en basal y a los dos años
- *Datos clínicos*: diagnóstico psiquiátrico actual (basal y a los dos años) mediante la adaptación al castellano (Soutullo, 1999) de la entrevista *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Present and Lifetime versión (K-SADS-PL)* (Kaufman et al., 1997; Ulloa et al., 2006). El uso de cannabis se exploró a través de la sección de abuso de sustancias, suplemento 5 "Abuso de sustancias y otros trastornos" de la K-SADS-PL tanto en basal como a los dos años y la presencia y gravedad de los síntomas psicóticos se detectó mediante la versión en castellano de la escala *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*

for Schizophrenia [«Escala de síndromes positivo y negativo (PANSS)» (Peralta et al., 1994)]. Asimismo, se registró el tratamiento farmacológico administrado y la dosis de tratamiento antipsicótico transformada en equivalentes de clorpromazina en el caso de los pacientes tanto en la visita basal como a los dos años de seguimiento. La información relativa al funcionamiento general actual del individuo fue recopilada a partir de la *Children's Global Assessment Scale (C-GAS)* [«Escala de evaluación global para niños» (Shaffer et al., 1983)]

2. Instrumentos de evaluación neuropsicológica

- *Subtests de Dígitos en orden directo, Subtests de Dígitos en orden inverso y Subtests de letras y números, pertenecientes a la Escala de inteligencia para adultos de Weschler (WAIS-III)* (Wechsler, 1997; Wechsler, 2001)
- *Test de trazado o Trail Making Test (TMT), partes A, B* (Reitan et al., 1985) y *puntuación derivada del TMT B* (Stuss et al., 2001)
- *Test de Stroop* (Golden, 1978; Golden, 2001)
- *Test de fluidez verbal o FAS* (Benton et al., 1989)
- *Test de ejecución continua o Continuous Performance Test (CPT)* (Conners, 2000)
- *Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC)* (Benedet et al., 1998)
- *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)* (Heaton et al., 2001)

3.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico psiquiátrico (o la ausencia del mismo, en el caso de controles) se efectuó de acuerdo a criterios DSM-IV-TR mediante la entrevista K-SADS-PL. Se trata de un instrumento diagnóstico semiestructurado diseñado para reunir información sobre distintos síntomas psiquiátricos que han podido ser experimentados por el adolescente cuya presencia se evalúa durante el último año y que permite su clasificación en una de las categorías diagnósticas del Eje I del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Además, recoge parámetros sobre diagnósticos previos, la edad de comienzo, la duración en meses, el número total de episodios, la existencia de tratamientos previos (su edad de inicio y su duración) y la presencia o ausencia de hospitalización psiquiátrica (edad de la primera hospitalización, número de hospitalizaciones y duración del tratamiento en hospitalización). El evaluador establecía una valoración global en función de las puntuaciones obtenidas y emitía un diagnóstico. En el caso de los pacientes, el diagnóstico que se empleó en este estudio se estableció al cabo de los dos años de seguimiento. Inicialmente se asignó a los pacientes un diagnóstico provisional en el momento del primer contacto con los distintos servicios que componen la red y a lo largo de los primeros dos años se evaluó al paciente repetidamente para comprobar su exactitud. Para los casos en los que se albergaba duda diagnóstica, la determinación final se obtenía por consenso con el clínico de referencia a los dos años de seguimiento.

La entrevista es aplicable a una población con edad comprendida entre 6 y 17 años y sus padres. Su duración aproximada de la entrevista es de 90 minutos. En concreto, los participantes en este estudio y sus padres eran entrevistados por separado por psiquiatras con experiencia

en psiquiatría infantil y del adolescente y entrenados en el uso de la entrevista.

Por otra parte, esta entrevista recoge el consumo de sustancias a lo largo de la vida con el objetivo de establecer un diagnóstico pasado y/o actual de abuso y/o dependencia de sustancias según criterios diagnósticos DSM-IV-TR. El uso de cannabis se detectó a través de la sección de abuso de sustancias, suplemento 5 “Abuso de sustancias y otros trastornos” de la K-SADS-PL tanto en basal como a los dos años. Este procedimiento para evaluar el consumo de drogas en adolescentes ha sido ampliamente utilizado en estudios previos, y es considerado como un método fiable (McPhillips et al., 1997; Wolford et al., 1999; Selten et al., 2002; Hides et al., 2006). No obstante, la información sobre consumo de tóxicos obtenida en dicha entrevista fue comparada con los informes procedentes de analíticas de tóxicos en orina para verificar la presencia o ausencia de tóxicos (específicamente cannabis) tanto en la visita basal como a los dos años de seguimiento. Los análisis fueron revisados en la historia clínica del participante con el doble objetivo de contrastar la información proporcionada en la entrevista e identificar aquellos sujetos que iniciaron el consumo de cannabis desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento. El protocolo de procesamiento de muestras se realizó mediante el equipo Cobas 8000, que utiliza el test KIMS, un inmunoensayo basado en la interacción cinética de micropartículas en solución, proporcionando una determinación semi-cuantitativa. La función del test es la determinación por alteración en la transmisión de la luz, de forma inversamente proporcional. Esto es, a mayor concentración de tóxicos, menor transmisión de la luz. Aunque la vida media del THC puede llegar a ser de una semana, la eliminación completa de la sustancia en el organismo puede prolongarse hasta un mes (Coulston et al., 2007). Dado su almacenamiento en el tejido adiposo, puede ser detectado en la orina desde el primer día de la toma hasta el mes siguiente de la

ingestión (Huestis et al., 1996). Los resultados eran sensibles a la presencia de cannabis en orina en un cutoff de <50ng/mL. En el caso de cocaína y opiáceos, el cutoff era sensible a valores por debajo de los 300ng/mL. y en la caso de anfetaminas y otras drogas, por debajo de 1000ng/mL.

La presencia y gravedad de los síntomas psicóticos se registró mediante la versión en castellano de la escala *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia* [«Escala de síndromes positivo y negativo (PANSS)» (Peralta et al., 1994)]. Esta escala está compuesta de 30 ítems subdivididos en 3 grupos: síntomas positivos, negativos y generales en esquizofrenia, además de un índice sumatorio total de síntomas. Para asegurar la correcta aplicación de la escala, todos los evaluadores realizaron la fiabilidad con respecto a un goldstandard a partir del cual se calculó el coeficiente de correlación intraclase. En todos los casos, este coeficiente fue superior a 0.8. Los momentos de administración tuvieron lugar al inicio del estudio (en la visita basal) y a los dos años para todos los pacientes.

La información relativa al funcionamiento general actual del individuo fue recopilada a partir de la *Children's Global Assessment Scale (C-GAS)* [«Escala de evaluación global para niños» (Shaffer et al., 1983)]. Esta escala proporciona una puntuación global sobre el funcionamiento del individuo en un rango de 0 a 100, que a su vez se encuentra subdividido en grupos de 10 unidades. Cada intervalo de 10 unidades se corresponde con una descripción sobre el nivel de funcionamiento del individuo. El evaluador tiene que elegir aquella puntuación que mejor represente el nivel de funcionamiento del paciente o control en un período de tiempo concreto (en basal y a los 2 años).

La medicación previa y la administrada a los pacientes en los momentos tanto basal como a los dos años se registran como parte del

apartado de medicación en el CRD. Los datos acerca de la medicación previa se contrastaron con la historia clínica de los pacientes donde se reflejan las prescripciones anteriores.

Con objeto de estandarizar y facilitar la cuantificación de la dosis de antipsicótico administrada a cada paciente, las cantidades prescritas fueron transformadas a dosis equivalentes de clorpromazina, de acuerdo al consenso establecido acerca de los baremos de conversión (Rijcken et al., 2003; Bazire, 2005; Andreasen et al., 2010) (tabla 3). El uso de este procedimiento de homogeneización de la dosis de medicación antipsicótica es aceptado en la investigación clínica.

En la siguiente tabla se recogen las equivalencias utilizadas:

Tabla 3. Equivalentes de dosis de antipsicóticos a dosis de clorpromazina

Tipo de antipsicótico	Dosis (mg.)	Dosis equivalentes de clorpromazina (mg.)*
Olanzapina	1	4.75
Clozapina	1	108
Risperidona	1	1.32
Quetiapina	1	142
Ziprasidona	1	50.5
Aripiprazol	1	6.42
Haloperidol	1	1.84
Zuclopentixol oral	1	25
Decanoato zuclopentixol (mg/2 semanas)	1	8
Tiapride	1	100
Pimozide	1	1.5
Levomepromazina	1	50
Sertindol	1	2.5
Flufenazina	1	1.76
Perfenazina	1	6.90
Trifluoroperazina	1	5.09
Tioridazina	1	87.3
Decanoato de flufenazina (mg/2-3 semanas)	1	7.91
Decanoato de haloperidol (mg/4 semanas)	1	35.3

* (Rijcken et al., 2003; Bazire, 2005; Andreasen et al., 2010)

3.2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Al participante se le administraba una completa batería de pruebas neuropsicológicas por un psicólogo entrenado en la administración y corrección de dichas pruebas en cada uno de los centros participantes. El índice de fiabilidad inter-evaluadores se consiguió a través de la evaluación de una muestra independiente de 10 pacientes en un momento previo al comienzo del estudio, siendo en todos los casos superior a un índice kappa de 0.85 (Bombin et al., 2013).

Todas estas evaluaciones se realizaban siguiendo el mismo orden para todos los sujetos en la evaluación basal y a los dos años, con el objetivo de poder obtener los datos necesarios y hacer las comparaciones pertinentes en cada una de las áreas objeto de estudio.

En el caso de los pacientes, las valoraciones se realizaron entre cuatro y seis semanas desde la admisión en los centros para lograr una mayor estabilización de la sintomatología psicótica en el momento de inclusión en el estudio (evaluación basal) (Zabala et al., 2010; Bombin et al., 2013). El funcionamiento cognitivo se evaluó a través de los dominios de **atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento**, que se corresponden con aquellos que han demostrado mayor afectación en pacientes con un primer episodio psicótico (Mesholam-Gately et al., 2009). Así, se utilizó una extensa batería de pruebas neuropsicológicas de acuerdo a la siguiente agrupación (tabla 4):

Tabla 4. Agrupación de las pruebas que componen la batería neuropsicológica aplicada a los participantes de acuerdo a los dominios cognitivos evaluados

DOMINIOS COGNITIVOS		SUBTESTS NEUROPSICOLÓGICOS APLICADOS		
Atención	CPT* aciertos y tiempo de reacción	TMT-A*	Stroop, parte 1 (palabras) y 2 (colores)	Digitos en orden directo (WAIS-III)*
Memoria de trabajo	Letras y Números (WAIS-III)*	Digitos en orden inverso (WAIS-III)*		
Aprendizaje y Memoria	TAVEC*			
Funciones ejecutivas	WCST*	Número de palabras y categorías FAS*	Stroop, parte 3 (interferencia)	TMTB- TMTA/TMTA*
Velocidad de procesamiento	TMT-A*	Stroop, parte 1 (palabras) y 2 (colores)	CPT* tiempo de reacción	Número de palabras FAS*
COCIENTE INTELECTUAL		SUBTESTS APLICADOS		
Estimación de Inteligencia	Cubos (WISC- R/WAIS-III)*	Vocabulario (WISC-R/WAIS- III)*		

*CPT : Test de ejecución continua; TMT-A: Test de trazado parte A; TMTB-TMTA/TMTA: Test de trazado parte B-Test de trazado parte A/TMTA; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense; WCST: Test de tarjetas de Wisconsin; FAS: Test de Fluidez Verbal; WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler versión III

- Se aplicó la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-R) o para adultos (WAIS-III) en función de la edad de los sujetos

Los evaluadores siguieron instrucciones estandarizadas en la administración de las pruebas neuropsicológicas, de manera que se utilizaron las mismas instrucciones para todos los sujetos. El orden de administración también fue el mismo, todo ello con el objetivo controlar efectos derivados del entrevistador (edad, sexo, experiencia previa...).

3.2.1. JUSTIFICACIÓN SOBRE LA ELECCIÓN DE LAS PRUEBAS

La elección de los tests o subtests neuropsicológicos específicos utilizados en el estudio se realizó de acuerdo a los siguientes criterios, basados tanto en las propiedades psicométricas de cada uno de los tests como en el conocimiento de la neurociencia cognitiva y la revisión de la literatura previa:

1. Pruebas que evaluaran áreas cognitivas relevantes cuya afectación ha sido demostrada tanto en primeros episodios psicóticos (Heinrichs et al., 1998; Mesholam-Gately et al., 2009) como en consumo de cannabis (ver revisión bibliográfica correspondiente dentro del apartado *Introducción*)
2. Tests con propiedades psicométricas bien establecidas, tanto en su versión original como en su validación española (Lezak, 2012)
3. Pruebas que pudieran utilizarse en diferentes tipos de poblaciones (población clínica y controles)
4. Facilidad de administración, incluyendo aquellas pruebas con un tiempo no excesivo de administración para evitar el efecto del cansancio

A continuación se describen las características de los tests utilizados

3.2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS TESTS Y SUBTESTS NEUROPSICOLÓGICOS

3.2.2.1. ESCALA DE INTELIGENCIA DE WESCHLER III (WAIS-III) - SUBTESTS DE DÍGITOS EN ORDEN DIRECTO, SUBTEST DE DÍGITOS EN ORDEN INVERSO Y SUBTEST LETRAS Y NÚMEROS

La Escala de Inteligencia de Weschler (WAIS-III) es una escala de evaluación de la inteligencia general, compuesta de 14 subtests y que consta de dos componentes de evaluación principales: la escala verbal y la manipulativa. Esta versión de la batería es el resultado de varias mejoras realizadas a sus antecesoras. La primera de ellas fue la *Escala Wechsler Bellevue de Inteligencia*, publicada en 1939, seguida de la *Escala de Inteligencia para Adultos (WAIS)* en 1955. Esta batería fue revisada en 1981, y se publicó con el nombre *Escala de Inteligencia para Adultos Revisada (WAIS-R)*. Finalmente, en 1997, se publicó la *Escala de Inteligencia para Adultos III (WAIS-III)*.

La batería está diseñada de tal manera que los subtests que la componen se pueden utilizar de manera aislada para obtener medidas en determinadas áreas cognitivas. También permite la estimación del CI premórbido a partir de la administración de dos subtests de la batería (Cubos y Vocabulario) (Sattler, 2001).

El subtest dígitos en orden directo nos proporciona una medida de atención sostenida. La suma del total de ítems contestados correctamente conforma la puntuación directa en este subtest. En el momento de la administración, el evaluador lee en voz alta al sujeto una serie de números y el participante tiene que repetir los números en el mismo orden. Los dígitos van aumentando en longitud de elementos en cada uno de los ítems a medida que el participante proporciona respuestas correctas. La prueba termina cuando el sujeto puntúa con 0

puntos en ambos intentos de un elemento. Este subtest no tiene tiempo límite de realización.

De acuerdo a las instrucciones estandarizadas, se comienza la prueba con estas palabras:

“Voy a decirle algunos números. Escúcheme atentamente y cuando haya terminado, repítalos en el mismo orden”.

Las secuencias de número presentadas se pueden observar en el apéndice I.

En el subtest de dígitos inversos, el examinador presenta verbalmente al sujeto series de números que éste tiene que repetir al revés, es decir, comenzando por el último que el evaluador ha enunciado. La longitud de la serie va aumentando y el evaluador enuncia los ítems correspondientes hasta que el sujeto falla dos elementos consecutivos de un ensayo. La puntuación total de este subtest se utilizó en este estudio como medida de memoria de trabajo. En el apéndice 2 se puede consultar la secuencia de números administrada.

De acuerdo al manual del WAIS III, las instrucciones aplicadas eran las siguientes:

“Ahora voy a decirte algunos números más, pero esta vez, cuando yo termine, quiero que los repitas al revés, en orden inverso. Por ejemplo, si yo digo, 7-1-9, ¿qué deberás decir?”.

Si el sujeto no da la respuesta adecuada, se dice: *“No, deberías decir 9-1-7. Yo dije 7-1-9, que al revés es 9-1-7. Inténtalo de nuevo con estos otros números y recuerda que tienes que repetirlos al revés: 3-4-8”.*

El subtest Letras y Números consta de una serie combinada de números y letras que el evaluador lee al sujeto en voz alta. Este tiene que ordenarlas mentalmente y repetir a continuación primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Esta tarea exige al sujeto la habilidad para manipular y actualizar mentalmente información por lo que su puntuación total se utiliza como medida de la memoria de trabajo.

La prueba concluye cuando el participante obtiene una puntuación de 0 en tres elementos consecutivos de un mismo ensayo. En el apéndice 5, se puede consultar el diseño de la prueba.

Las instrucciones que daba el evaluador son las siguientes:

“Voy a decirte una serie de números y letras. Luego quiero que repitas primero los números, en orden, empezando por el más pequeño, y luego las letras ordenadas alfabéticamente. Por ejemplo, si digo B-7, tu respuesta sería 7-B. Primero va el número y luego la letra. Si digo 9-C-3, entonces tu respuesta sería 3-9-C, primero los números ordenados y luego la letra. Vamos a hacer un poco de práctica”. Se le presentan al sujeto las siguientes de números y letras: 6-F, G-4, 3-W-5, T-7-L y 1-J-A.

3.2.2.2. TEST DE STROOP – SUBTEST PALABRAS, SUBTEST COLORES Y SUBTEST INTERFERENCIA

El test de Stroop (Golden, 1978; Golden, 2001) es una prueba de atención selectiva y flexibilidad cognitiva. En su conjunto, ha sido utilizado como una medida de la función ejecutiva y del pensamiento controlado (McLeod et al., 1986; Bench et al., 1993; Vendrell et al., 1995; Leon-Carrion et al., 2004). De las versiones existentes, la que se ha utilizado en este estudio es la de tres colores: rojo, azul y verde (Golden, 1978).

Los subtests de palabras y colores evalúan tareas que se incluyen dentro del dominio de atención. En concreto, el subtest palabras evalúa la velocidad lectora y el procesamiento automático de estímulos, lo que supone el mantenimiento del foco atencional (atención sostenida) (Lupiáñez et al., 2000), mientras que el subtest colores mide la capacidad de concentración en la tarea y de cambio desde un set perceptual a otro según los requerimientos del test (Lezak, 2012).

La prueba consta de tres láminas con formato DIN-A4, con cinco columnas de 20 elementos en cada una, sumando en total 100 elementos en cada una de las láminas. El tiempo de administración suele ser de unos 5 minutos en total, siendo la duración de cada parte administrada de 45 segundos. El orden de administración es: 1) Palabras, 2) Colores, 3) Palabras y colores. En el apéndice 3 y 4, podemos ver los subtests Palabras y Colores.

Las instrucciones estandarizadas que siguió el evaluador en el subtest Stroop Palabras fueron:

“Esta prueba trata de evaluar la velocidad con que puedes leer las palabras escritas en esta página. Cuando yo te lo indique, deberás empezar a leer en voz alta las columnas de palabras, de arriba abajo, comenzando por la primera (señalaba la primera columna de la izquierda) hasta llegar al final de la misma (mostraba con la mano moviéndola de arriba abajo en la primera columna). Después continuarás leyendo, por orden, las siguientes columnas sin detenerte (mostraba con la mano la segunda columna, la tercera, etc.). Si terminas de leer todas las columnas antes de que yo te indique que se ha terminado el tiempo concedido, volverás a la primera columna (señalar) y continuarás leyendo hasta que de la señal de terminar. Recuerda que no debes interrumpir la lectura hasta que yo diga “¡Basta!” y que debes leer en voz alta tan rápidamente como sea posible. Si te equivocas en una palabra yo te diré “No” y corregirás el

error volviendo a leer la palabra correctamente. Continuarás leyendo las siguientes sin detenerte. ¿Quieres hacerme alguna pregunta sobre la forma de realizar la prueba?

¿Estás preparado/a?... Entonces ¡Comienza!".

El evaluador iniciaba el cronómetro en este punto y en el momento en el que se alcanzaban los 45 segundos, indicaba al sujeto que terminara la prueba y contabilizaba el número de respuestas correctas de acuerdo a la última palabra que había leído. En caso que el participante cometiera alguna equivocación al leer alguna de las palabras, el evaluador penalizaba el fallo pidiéndole al sujeto que volviera a repetir la palabra correctamente dentro de estos 45 segundos.

Una vez terminada esta parte, el examinador administraba el subtest Colores de acuerdo a las siguientes instrucciones:

"En esta parte de la prueba se trata de saber con cuánta rapidez puedes nombrar los colores de cada uno de los grupos de X que aparecen en la página. Este ejercicio se realiza de forma similar al anterior. Comienza en la primera columna, y nombra los colores de los grupos de X que hay en ella, de arriba a abajo, sin saltar ninguno; luego continúa la misma tarea en las restantes columnas. Recuerda que debes nombrar los colores tan rápido como te sea posible".

De la misma manera que antes, tras 45 segundos, el evaluador daba por finalizada la administración del subtest (habiendo penalizado los posibles errores cometidos dentro del tiempo de administración) y contabilizaba en número de respuestas correctas.

El tercer ensayo del stroop arroja una puntuación de interferencia que se considera como una de las medidas más puras de inhibición de respuesta y, como tal, se contempla dentro de las funciones ejecutivas.

Se le presenta al participante una hoja DIN-A4 con 100 elementos repartidos en 5 columnas, cada una de ellas con 20 elementos. Aparecen nombres de colores incongruentes -escritos en un color de tinta distinto al nombre que representan (por ejemplo, Verde –figura 3). La tarea consiste en nombrar cada uno de los colores valorando la resistencia a la interferencia (efecto Stroop) que consiste en la inhibición de la respuesta automática (estímulos sobreaprendidos: lectura de palabras) a favor de la respuesta ante estímulos novedosos (lectura de colores). A esto se suma el mantenimiento del patrón de acción ante la interferencia constante de estímulos novedosos. El test no es aplicable en casos de analfabetismo, desconocimiento del idioma o dificultades de lectura. Por todas estas características, esta prueba se considera una medida de funcionamiento ejecutivo.

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Figura 3. Test de Stroop – interferencia (GOLDEN, 2001)

De acuerdo a la administración estandarizada, al participante se le dan estas instrucciones:

“Esta página es parecida a la utilizada en el ejercicio anterior. En ella debes decir el color de la tinta con que está escrita cada palabra, sin tener en cuenta el significado de cada palabra. Por ejemplo, ¿qué dirías en esta palabra?, ¿y en ésta?” El evaluador continúa hasta que el sujeto lo haga bien.

“Bien, ahora continuarás haciendo lo mismo en toda la página. Comenzarás en la parte de arriba de la primera columna y llegarás hasta la base de la misma; luego continuarás de la misma manera con las columnas restantes. Debes trabajar tan rápidamente como te sea posible. Recuerda que si te equivocas tienes que corregir tu error y continuar sin detenerte. ¿Quieres hacer alguna pregunta? Puedes comenzar”.

La puntuación directa de este subtest se obtiene corrigiendo primero por la edad (adición de una puntuación constante cuando la edad del sujeto está comprendida entre los 7 y los 15 años – ver apéndice 5) y, en segundo lugar, aplicando la siguiente fórmula: (subtest Palabras x subtest Colores)/(subtest Palabras + subtest Colores). El resultado es el índice de interferencia.

3.2.2.3. TEST DE TRAZADO (TRAIL MAKING TEST - TMT) – SUBTEST TMT-A, SUBTEST TMT-B E ÍNDICE (TMT-B-TMT-A)/TMT-A

Originalmente el test de trazado (*Trail Making Test* – TMT) fue construido en 1938, y recibió la denominación de “Test del Circuito de Partington” (Partington’s Pathways) o Test de Atención Dividida (Spreeen et al., 1998). Formó parte de la batería de tests del ejército de EEUU (1944) y fue incluido posteriormente en la batería de Haslehead y Reitan. Se diseñó para evaluar la velocidad de procesamiento en cuanto a mantenimiento de la atención, secuenciación, velocidad de escaneamiento visual y coordinación motora.

Consta de dos partes, la parte A, que consiste en unir con un lápiz - lo más rápido que el participante pueda y sin levantarlo del papel - una serie de círculos numerados del 1 al 25 en orden ascendente, distribuidos en una hoja de papel tamaño DIN-A4 (figura 4).

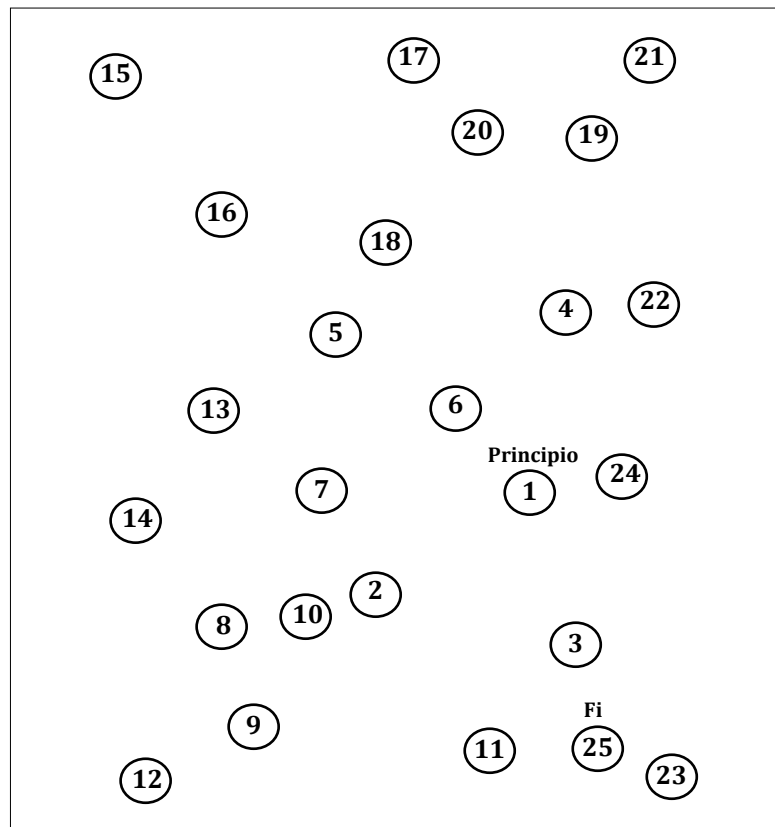


Figura 4. Test de trazado – parte A (SPREEN ET AL., 1998)

Previamente a la administración de la prueba, se entrena al sujeto con un ejemplo que incluye círculos numerados del 1 al 4 y el sujeto tiene que unir sin necesidad de cronometrar el tiempo de ejecución. Las instrucciones estandarizadas son las siguientes:

“En esta hoja - hoja de ejemplo - puedes ver diferentes números en unos círculos. Quiero que unas los círculos con líneas siguiendo el orden de los números, de menor a mayor. Empieza desde el número, dibuja una línea hasta el número dos, del dos al tres, y así sucesivamente hasta

llegar a donde pone fin. Tienes que hacerlo todo lo rápido que puedas y sin levantar el lápiz del papel. ¿Preparado? ¡Adelante!”.

Una vez el sujeto completa correctamente el Ejemplo A y ha demostrado que comprende la mecánica del ejercicio, se le indicará lo siguiente:

“¡Muy bien! Esto era un ejemplo, vamos con el ejercicio en sí.” (Se coloca la página de test). “En esta hoja hay números que van desde el 1 hasta el 25. Quiero que hagas lo mismo que antes. Empieza desde el número uno y dibujes una línea hasta el número dos, del dos al tres y así sucesivamente hasta llegar a donde pone fin. Recuerda, hazlo todo lo rápido que puedas. ¿Preparado? ¡Adelante!”.

Se empieza a cronometrar en el momento en que el sujeto comienza a dibujar la primera línea. La puntuación total del subtest se mide en segundos para completar cada una de las partes. Los fallos cometidos en la ejecución se señalan al sujeto para que pueda corregirlos en el instante, de tal manera que la penalización por errores está incluida en el aumento de tiempo para realizar la prueba.

El subtest TMT-B está más orientado a la evaluación de la flexibilidad cognitiva. La propia prueba permite calcular otro índice más puro, definido por (Stuss, 2004) y dedicado a la medida específica de las funciones ejecutivas, que consiste en restar la puntuación obtenida en el TMT-B de la del TMT-A y dividirla por la del TMT-A. En este trabajo, este índice se ha integrado dentro del dominio de funciones ejecutivas.

El evaluador presenta al sujeto una lámina tamaño DIN-A4 con 25 círculos que en este caso incluye números (del 1 al 13) y letras (de la A hasta la L) (figura 5). La tarea del sujeto consiste en unir los círculos con un lápiz - sin levantarlo del papel, lo más rápido que pueda – alternando número y letra (por ejemplo, 1-A- 2-B- 3-C, etc.). El evaluador realiza previamente con el sujeto una prueba, y una vez asegurada la

comprensión de las instrucciones, activa el cronómetro. Cuando el participante llega al final del test, se recoge el tiempo de ejecución. En caso de que cometa errores, el evaluador se los señala al sujeto, y éste puede corregirlas. Al igual que en el TMT-A los errores se penalizan dentro del tiempo total de ejecución.

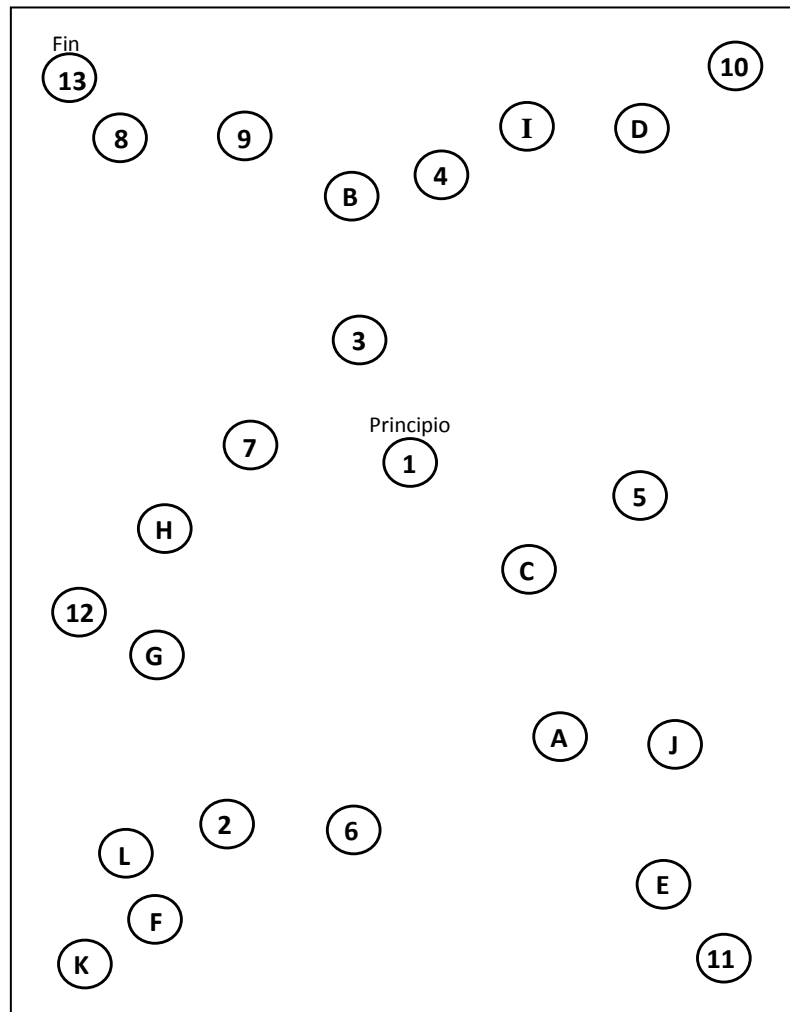


Figura 5. Test de trazado – parte B (SPREEN ET AL., 1998)

De acuerdo a la administración estandarizada del test, las instrucciones que el evaluador daba eran las siguientes:

“En esta hoja puedes ver que además de números hay letras en unos círculos. Quiero que unas los círculos con líneas, pero esta vez alternando un número y una letra, un número y una letra. Los números

van a ir como antes de menor a mayor y las letras en orden alfabético. Empieza desde el primer número, y dibuja una línea hasta la primera letra, de ahí al siguiente número, luego a la siguiente letra y así sucesivamente hasta llegar a donde pone fin. Tienes que hacerlo todo lo rápido que puedas y sin levantar el lápiz del papel. ¿Preparado? ¡Adelante!” - El sujeto realiza el ejemplo.

“¡Muy bien! Esto era un ejemplo, vamos con el ejercicio en sí. En esta hoja puedes ver que hay otra vez números y letras en unos círculos. Quiero que los hagas como antes. Ve uniendo los círculos alternando un número y una letra. Recuerda que los números van a de menor a mayor y las letras en orden alfabético. Empieza desde el primer número, y dibuja una línea hasta la primera letra, de ahí al siguiente número, luego a la siguiente letra y así sucesivamente hasta llegar a donde pone fin. Es importante que no te equivoques y sigas el orden que te he dicho. Ya sabes que tienes que hacerlo todo lo rápido que puedas y sin levantar el lápiz del papel. ¿Preparado? ¡Adelante!”.

Se empieza a cronometrar en el momento en que el sujeto empieza a dibujar la primera línea. La penalización se realiza de la misma manera que en el subtest TMT-A.

3.2.2.4. TEST DE EJECUCIÓN CONTINUA (CONTINUOUS PERFORMANCE TEST – CPT-II)

El test de ejecución continua (*Continuous Performance Test* - CPT-II) (Conners, 2000) es una prueba diseñada principalmente para evaluar la atención sostenida y la capacidad de inhibición de estímulos.

La prueba consta de 6 bloques de estímulos, con 3 sub-bloques de 20 ensayos cada uno (360 ensayos en total) y tiene una duración de entre 15-20 minutos. Se requiere que el sujeto pulse el tabulador del

teclado del ordenador o un botón del ratón cuando aparece en la pantalla del ordenador cualquier letra que no sea la X. El participante debe mantener el foco de atención a lo largo de toda la prueba para responder de forma correcta a los estímulos diana e inhibir la respuesta ante los estímulos distractores (figura 6).

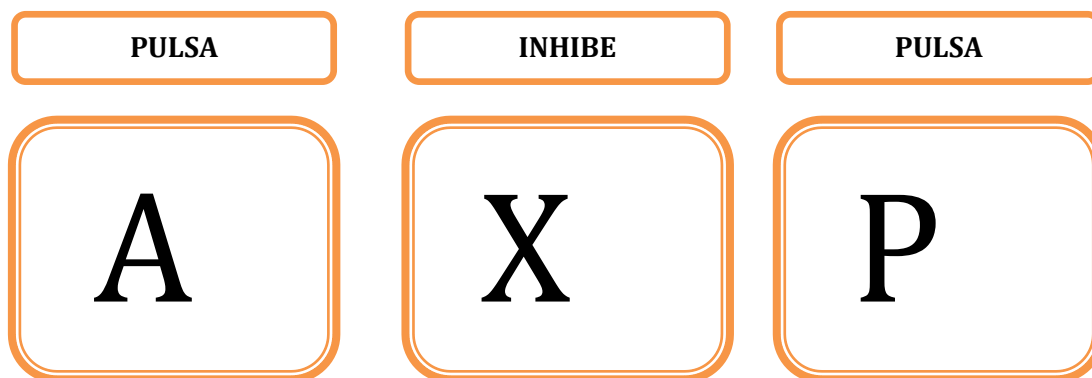


Figura 6. Representación gráfica de la tarea a realizar en el test de ejecución continua (CPT-II)

De acuerdo a la administración estandarizada, al sujeto se le daban las siguientes instrucciones:

“La siguiente prueba la vamos a hacer por ordenador. Por favor, no toques ninguna tecla hasta que no te haya explicado la prueba y te de la instrucción de hacerlo. En la pantalla van a aparecer unas letras, una detrás de otra, a un ritmo bastante rápido. Quiero que pulses la barra espaciadora cada vez que salga una letra EXCEPTO cuando salga la letra X. Quiero que aprietes la barra espaciadora lo más rápido posible en cuanto veas la letra, pero recuerda que NO debes pulsarla cuando veas la letra X. La rapidez es importante pero es más importante responder bien. ¿De acuerdo? Voy a poner en marcha la prueba un ratito para ver si has comprendido bien lo que hay que hacer”.

Tras un primer ensayo de prueba, se indicaba al sujeto lo siguiente: *“Muy bien. Recuerda que la rapidez es importante pero es más*

importante responder bien. La prueba dura unos 15 minutos. ¿Tienes alguna duda? Pues vamos a comenzar”.

EL programa arroja diferentes puntuaciones. Las que se han utilizado en este estudio son el número de aciertos y el tiempo de reacción (entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto) (ver tabla 4).

3.2.2.5. TEST DE APRENDIZAJE VERBAL DE LA COMPLUTENSE (TAVEC)

El Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC) (Benedet et al., 1998) se utiliza como instrumento principalmente para evaluar aprendizaje verbal. Se trata de una adaptación al castellano del Test de aprendizaje verbal de California [*California Verbal Learning Test (CVLT)*](Delis et al., 2000) cuyo objetivo principal es evaluar los tres procesos básicos implicados en el sistema mnésico: codificación, almacenamiento y recuperación.

La tarea consiste en la memorización de una lista de 16 palabras (lista A) que el examinador lee en voz alta, con un intervalo de 1 segundo entre cada palabra, a lo largo de 5 ensayos consecutivos (figura 7). Después de cada ensayo, se realiza una prueba de recuerdo libre inmediato en la que el sujeto repite todas las palabras que recuerde, en cualquier orden (figura 8).

LISTA A

1	Taladradora	5	Uvas	9	Laurel	13	Romero
2	Limones	6	Comino	10	Mandarinas	14	Piña
3	Cazadora	7	Medias	11	Sierra	15	Tornillos
4	Azafrán	8	Pala	12	Zapatos	16	Guantes

C = Correctas	I = Intrusiones					P= Perseveraciones					Estrat.= uso de estrategias					Sem.= Agrupación semántica					Ser.= Agrupación serial													
ENSAYO 1						ENSAYO 2						ENSAYO 3						ENSAYO 4						ENSAYO 5										
Nº	Respues	Tipo		Estrat.		Nº	Respues	Tipo		Estrat.		Nº	Respues	Tipo		Estrat.		Nº	Respues	Tipo		Estrat.		Nº	Respues	Tipo		Estrat.						
1		C	I	P	Sem	Seri	1		C	I	P	Sem	Seri	1		C	I	P	Sem	Seri	1		C	I	P	Sem	Seri	1		C	I	P	Sem	Seri
2		C	I	P	Sem	Seri	2		C	I	P	Sem	Seri	2		C	I	P	Sem	Seri	2		C	I	P	Sem	Seri	2		C	I	P	Sem	Seri
3		C	I	P	Sem	Seri	3		C	I	P	Sem	Seri	3		C	I	P	Sem	Seri	3		C	I	P	Sem	Seri	3		C	I	P	Sem	Seri
4		C	I	P	Sem	Seri	4		C	I	P	Sem	Seri	4		C	I	P	Sem	Seri	4		C	I	P	Sem	Seri	4		C	I	P	Sem	Seri
5		C	I	P	Sem	Seri	5		C	I	P	Sem	Seri	5		C	I	P	Sem	Seri	5		C	I	P	Sem	Seri	5		C	I	P	Sem	Seri
6		C	I	P	Sem	Seri	6		C	I	P	Sem	Seri	6		C	I	P	Sem	Seri	6		C	I	P	Sem	Seri	6		C	I	P	Sem	Seri
7		C	I	P	Sem	Seri	7		C	I	P	Sem	Seri	7		C	I	P	Sem	Seri	7		C	I	P	Sem	Seri	7		C	I	P	Sem	Seri
8		C	I	P	Sem	Seri	8		C	I	P	Sem	Seri	8		C	I	P	Sem	Seri	8		C	I	P	Sem	Seri	8		C	I	P	Sem	Seri
9		C	I	P	Sem	Seri	9		C	I	P	Sem	Seri	9		C	I	P	Sem	Seri	9		C	I	P	Sem	Seri	9		C	I	P	Sem	Seri
10		C	I	P	Sem	Seri	10		C	I	P	Sem	Seri	10		C	I	P	Sem	Seri	10		C	I	P	Sem	Seri	10		C	I	P	Sem	Seri
11		C	I	P	Sem	Seri	11		C	I	P	Sem	Seri	11		C	I	P	Sem	Seri	11		C	I	P	Sem	Seri	11		C	I	P	Sem	Seri
12		C	I	P	Sem	Seri	12		C	I	P	Sem	Seri	12		C	I	P	Sem	Seri	12		C	I	P	Sem	Seri	12		C	I	P	Sem	Seri
13		C	I	P	Sem	Seri	13		C	I	P	Sem	Seri	13		C	I	P	Sem	Seri	13		C	I	P	Sem	Seri	13		C	I	P	Sem	Seri
14		C	I	P	Sem	Seri	14		C	I	P	Sem	Seri	14		C	I	P	Sem	Seri	14		C	I	P	Sem	Seri	14		C	I	P	Sem	Seri
15		C	I	P	Sem	Seri	15		C	I	P	Sem	Seri	15		C	I	P	Sem	Seri	15		C	I	P	Sem	Seri	15		C	I	P	Sem	Seri
16		C	I	P	Sem	Seri	16		C	I	P	Sem	Seri	16		C	I	P	Sem	Seri	16		C	I	P	Sem	Seri	16		C	I	P	Sem	Seri
17		C	I	P	Sem	Seri	17		C	I	P	Sem	Seri	17		C	I	P	Sem	Seri	17		C	I	P	Sem	Seri	17		C	I	P	Sem	Seri
18		C	I	P	Sem	Seri	18		C	I	P	Sem	Seri	18		C	I	P	Sem	Seri	18		C	I	P	Sem	Seri	18		C	I	P	Sem	Seri
19		C	I	P	Sem	Seri	19		C	I	P	Sem	Seri	19		C	I	P	Sem	Seri	19		C	I	P	Sem	Seri	19		C	I	P	Sem	Seri
20		C	I	P	Sem	Seri	20		C	I	P	Sem	Seri	20		C	I	P	Sem	Seri	20		C	I	P	Sem	Seri	20		C	I	P	Sem	Seri
TOTALES							TOTALES							TOTALES							TOTALES							TOTALES						

Figura 7. Lista A del Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC) (BENEDET ET AL., 1998)

A continuación, se le presenta al sujeto una lista de interferencia de 16 palabras nuevas (lista B), que el sujeto debe memorizar.

LISTA B

C = Correctas		I = Intrusiones			P= Perseveraciones		Estrat.= uso de estrategias	
Sem.= Agrupación semántica					Seri. = Agrupación serial			
Nº	Respues	Tipo			Estrat.			
1		C	I	P	Sem	Seri		
2		C	I	P	Sem	Seri		
3		C	I	P	Sem	Seri		
4		C	I	P	Sem	Seri		
5		C	I	P	Sem	Seri		
6		C	I	P	Sem	Seri		
7		C	I	P	Sem	Seri		
8		C	I	P	Sem	Seri		
9		C	I	P	Sem	Seri		
10		C	I	P	Sem	Seri		
11		C	I	P	Sem	Seri		
12		C	I	P	Sem	Seri		
13		C	I	P	Sem	Seri		
14		C	I	P	Sem	Seri		
15		C	I	P	Sem	Seri		
16		C	I	P	Sem	Seri		
17		C	I	P	Sem	Seri		
18		C	I	P	Sem	Seri		
19		C	I	P	Sem	Seri		
20		C	I	P	Sem	Seri		
TOTALES								

ANOTACIONES

Figura 8. Lista B de la prueba TAVEC (recuerdo libre a corto plazo) (BENEDET ET AL., 1998)

Inmediatamente después se le pide que repita las palabras de la primera lista [recuerdo demorado - sin presentación de la lista o recuerdo libre a corto plazo (RL-CP)] y, a continuación, se proporciona al sujeto una clave de recuerdo semántica donde se le pide que clasifique las palabras del primer listado (Lista A) atendiendo a cuatro categorías preestablecidas: especias, herramientas, fruta y prendas de vestir (recuerdo con claves a corto plazo o RCI-CP).

Transcurrido un intervalo de 30 minutos - durante el cual, y de acuerdo al protocolo de estudio y orden preestablecido de presentación de los test en este estudio (apéndice 9), al participante se le administran otras tareas de evaluación neuropsicológica que no interfieran con el aprendizaje y la memoria verbal - se realiza una prueba de recuerdo libre a largo plazo, donde el sujeto enuncia las palabras que recuerda de la lista A [(recuerdo libre a largo plazo (RL-LP)]. Inmediatamente después, se le proporcionan claves semánticas que el sujeto recuerde las palabras incluidas en cada una de las cuatro categorías presentadas anteriormente pero en distinto orden: prendas de vestir, frutas, herramientas y especias [(recuerdo con claves a largo plazo (RCI-LP)].

Finalmente, se enuncia una lista de 44 palabras semánticamente relacionadas entre las que se encuentran aquellas correspondientes al primer listado (lista A) y que el sujeto ha de identificar. Esta parte de la prueba es la denominada como reconocimiento (Recon.) (ver apéndice 6).

De acuerdo a las normas de administración estandarizadas, las instrucciones del evaluador eran las siguientes:

Ensayo 1

“Escucha atentamente porque voy a decirte lo que vamos a hacer. Supongamos que vas a ir a la compra el lunes. Te voy a leer la lista de las cosas que tienes que comprar.

Escucha atentamente porque, cuando haya terminado de leerla, te voy a pedir que me repitas todas las cosas de esa lista que puedas recordar. Puedes decirlas en cualquier orden, pero has de decir todas las que recuerdes.

¿Ha comprendido bien lo que tienes que hacer?

¿Preparado/a? Proceder a leer la lista A. Cuando acabe: Ahora dime todas las palabras que recuerdes”.

Ensayo 2-5:

“Voy a repetirte la lista de la compra del lunes. Escucha atentamente porque, cuando haya terminado de leerla, te volveré a pedir que me repitas todas las cosas que recuerdes, en cualquier orden.

Has de decirme también todas las cosas que ya has dicho la primera vez. ¿Preparado/a?”.

Lista B:

“Supongamos ahora que vas a ir a la compra también el martes. Voy a leerte una nueva lista de cosas que tienes que comprar. Cuando haya terminado de leerla, te voy a pedir que me digas todas las cosas que recuerdes, en cualquier orden. ¿Preparado/a?”.

RL-CP:

“Ahora dime todas las cosas que recuerdes de la lista del lunes, la que te he leído cinco veces”.

RCI-CP:

“Dime todas las cosas de la lista del lunes que son especias... ahora todas las que son herramientas... ahora, todas las que son frutas... ahora todas las que son prendas de vestir”.

RL-LP:

“¿Recuerdas la lista de la compra que te he leído antes? Me refiero a la lista del lunes, aquella que te he leído cinco veces. Repíteme otra vez todas las cosas que puedas recordar de ella”.

RCI-LP:

“Dime todas las cosas de la lista del lunes que son prendas de vestir... ahora todas las que son frutas... ahora, todas las que son herramientas... ahora todas las que son especias”.

Reconocimiento a largo plazo

“Voy a leerte una lista de cosas que se pueden comprar. Después de cada cosa, dime SÍ si esa cosa estaba en la lista del lunes, y NO si no estaba en ella. ¿Preparado/a?”.

La puntuación de cada ensayo es igual al total de palabras correctamente recordadas. Además se calcula la suma total de las respuestas acertadas del ensayo 1 al 5 para determinar el grado de aprendizaje. Las palabras repetidas se señalan como perseveraciones (P) y no se contabilizan como aciertos. Si la palabra no aparece en la lista, se codifica como intrusiones (I) y es, por lo tanto, contabilizada como un error.

Para observar los modos de codificación y aprendizaje de palabras, tanto para aciertos como para perseveraciones, se usa la opción semántica (Sem.), si la palabra pertenece al mismo grupo semántico que la enunciada anteriormente; o serial (Ser.), si en la lista de palabras aparece seguida de la palabra que el sujeto ha dicho justo antes.

En los ensayos de RCI-CP y RCI-LP sólo se contabilizan los aciertos, las perseveraciones y las intrusiones. Sin embargo, en la prueba de reconocimiento, se contabilizan los aciertos y los falsos positivos, que se refieren a palabras que el sujeto supone presentes en la lista A pero que no se encuentran ésta. Con estas dos puntuaciones se calcule el índice de discriminabilidad, que es el cociente de la diferencia entre el número de omisiones (total de palabras menos número de aciertos) y el número de falsos positivos, multiplicado por 100. Cuanto más alto sea el este

porcentaje, más capacidad para diferenciar entre palabras aprendidas tiene el sujeto.

Las puntuaciones del total de palabras recordadas en todos los ensayos (del 1º al 5º), el RL-CP, el RLCl-CP, el RL-CP y el RLCl-CP forman parte de la medida en funciones ejecutivas.

3.2.2.6. TEST DE CLASIFICACIÓN DE TARJETAS DE WISCONSIN (WISCONSIN CARD SORTING TEST - WCST)

Esta prueba neuropsicológica es un instrumento de medida que evalúa la flexibilidad cognitiva o habilidad de adoptar y/o cambiar estrategias según las demandas del ambiente (retroalimentación) frente a la inercia creada por una serie de respuestas consecutivas correctas de forma que se mantiene el principio de clasificación del concepto o categoría correcta ante estímulos (tales como la tendencia hacia la perseveración de respuesta) que causan interferencia.

La prueba está formada por 4 tarjetas estímulo y 128 tarjetas respuesta (divididas en dos grupos de 64 tarjetas) que contienen dibujos que varían en la forma (cruces, círculos, triángulos o estrellas), color (rojo, azul, amarillo o verde), y número de figuras (uno, dos, tres o cuatro) (ver figura 9). El examinador coloca las 4 tarjetas estímulo delante del sujeto (orientadas según establece el manual de aplicación) y le entrega al participante los dos grupos de 64 tarjetas de respuesta numeradas. En la versión estándar (Heaton et al., 2001) los criterios de clasificación exigen que el sujeto ordene las tarjetas respuesta de la siguiente forma/de acuerdo a las siguientes categorías: 1) color (10 ensayos consecutivos), 2) forma (10) y 3) número (10) y así hasta completar un máximo de 6 categorías. El evaluador indica en cada momento si las respuestas son correctas o no.

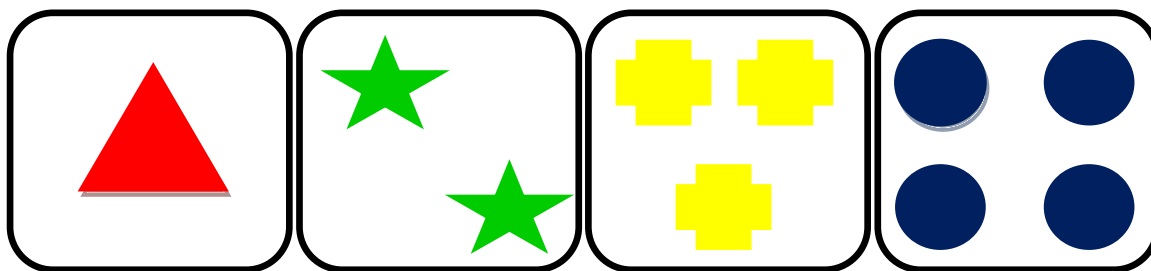


Figura 9. Tarjetas estímulo de la prueba WCST

Las instrucciones estandarizadas que proporciona el evaluador son las siguientes:

“Esta prueba es poco usual porque yo no voy a dar mucha información sobre lo que hay que hacer. La tarea consiste en emparejar estas tarjetas con estas cuatro que he colocado aquí y que sirven de clave. Hay que tomar siempre una tarjeta de este bloque, la de arriba y colocarla debajo de la tarjeta clave con la que se crea que hace pareja. Yo no puedo decirte cómo se deben emparejar las tarjetas, pero cada vez que coloques una, te diré si lo has hecho correctamente o si te has equivocado. En los casos en que la hayas colocado mal, simplemente dejarás la tarjeta donde la haya puesto e intentarás colocar la siguiente correctamente. Para esta prueba no hay tiempo límite, ¿Estás preparado/a? Puedes comenzar”.

Cuando el sujeto completa 10 respuestas correctas dentro de una misma categoría y sin previo aviso el evaluador cambia de criterio. Así por ejemplo, teniendo en cuenta que el criterio inicial es el color, si el participante coloca su primera tarjeta respuesta (por ejemplo una estrella de color azul) sobre la tarjeta modelo “una estrella de color amarillo”, el examinador señala en su hoja de registro todas las posibles categorías (en este caso “forma” y “número”) de clasificación que sigue el sujeto en dicho emparejamiento. Sin embargo la respuesta en este

caso sería “incorrecto” para el sujeto, el cual debería haber clasificado la tarjeta por “color”. En el siguiente ensayo, el participante podría optar por seguir clasificando las tarjetas en relación con alguna de las categorías anteriores o cambiar de criterio y seleccionar el “color”. En este caso la respuesta sería “correcto”.

Una ejecución adecuada implica que el sujeto determina en primer lugar el principio de clasificación correcto en función de la retroalimentación proporcionada por el examinador, y, a continuación, mantiene este principio de clasificación (color) a través de los estímulos que cambian e ignora las demás dimensiones irrelevantes (forma y número). Por el contrario, se considera un fracaso o incapacidad para mantener el criterio cuando el sujeto ejecuta 5 o más respuestas correctas consecutivas y después comete 1 error antes de compensar con éxito el criterio (10 respuestas correctas consecutivas). Ahora bien, cuando el paciente clasifica 10 respuestas correctas dentro de una categoría, y el examinador cambia el criterio, el sujeto debe inhibir la tendencia a perseverar en el criterio anterior y adaptarse al cambio, poniendo en marcha una nueva estrategia. Si el sujeto no consigue adaptarse y mantiene el criterio de clasificación previo, estará cometiendo errores perseverativos en la tarea, mientras que si en los intentos de adaptarse al nuevo criterio el sujeto acierta grupos de al menos tres respuestas correctas (volviendo a cometer errores en los siguientes intentos) éstas serán contabilizadas como respuestas de nivel conceptual.

No existe limitación de tiempo para su administración, pero se suele completar en un tiempo que oscila entre veinte y treinta minutos.

En este estudio, se utilizan el número de respuestas correctas, el número de categorías completadas, el número de errores, el porcentaje de errores perseverativos, el porcentaje de respuestas perseverativas y

el porcentaje de respuestas conceptuales. Todas ellas se incluyen en este estudio como medidas de las funciones ejecutivas.

3.2.2.7. PRUEBA DE FLUIDEZ VERBAL (VERBAL FLUIDITY TEST - FAS)

Esta prueba mide la fluidez verbal, que consiste en la capacidad de generar palabras a partir de una clave fonética/letra. Para su elaboración, se realizaron estudios sobre las palabras que eran más frecuentes en inglés, y el resultado fue que sus iniciales eran F, A y S (Benton et al., 1976) En la adaptación al castellano (utilizada para este estudio) las letras más comunes son P, T y M.

El evaluador indica en cada ensayo la letra clave y el participante debe nombrar en un minuto tantas palabras como sea posible. Se exceptúan los nombres propios o palabras derivadas de una palabra previamente enunciada por el evaluado. El último ensayo es de fluidez semántica (denominado COWAT - *Controlled Oral Word Association* - o Asociación Controlada de Palabras), donde se evocan palabras basadas en una categoría. En el presente estudio, el sujeto debe decir el máximo número de animales que se le ocurran durante un minuto.

En el formato P, T y M, el evaluador escribe en una plantilla las palabras que el sujeto va enunciando en cuatro bloques de 15 segundos hasta llegar a un minuto. Se puede consultar la prueba en el apéndice 7.

Las instrucciones que le indicaba eran las siguientes:

“A continuación te voy a decir una letra del alfabeto y quiero que me digas todas las palabras que se te ocurran que comiencen por esa letra lo más rápido que puedas. Si por ejemplo te digo la “C”, podrás decirme palabras como “casa, comer, cerdo,...”. Hay dos excepciones.

La primera es que no puedes decirme nombres propios, esto es, nombres de personas y lugares como “Carlos, Cáceres,...” y la segunda es que no puedes decirme tampoco derivados de una palabra que ya me hayas dicho. Por ejemplo si me dices “comer”, ya no podrás decirme “comida, o comedor,...” ¿Alguna pregunta? Dime entonces todas las palabras que se te ocurran que comiencen por “...”.

Tras realizar los ensayos con las letras, pasamos al ensayo semántico: *“Ahora quiero que me digas todos los nombres de animales que se te ocurran y que comiencen por cualquier letra. Dime tantos como se te ocurran”.*

Para hallar las puntuaciones directas, se suma el número de palabras correctas, y se contabiliza el número de perseveraciones (repeticiones y derivados) e intrusiones (palabras que no tienen significado o no empiezan por la letra indicada). En el presente estudio se considera tan solo el total de los tres ensayos fonéticos (PTM) y el total de la categoría animales, ambas consideradas medidas de las funciones ejecutivas.

3.2.2.8. ESTIMACIÓN DEL COCIENTE INTELECTUAL – SUBTEST VOCABULARIO Y SUBTEST CUBOS DEL WAIS-III

Para el cálculo de este índice se utilizaron subtests específicos de la escala de inteligencia de Weschler adaptada a la edad del participante (WISC-R para edades comprendidas entre los 6 y los 16 años y WAIS-III a partir de los 16 años y un mes): el subtest vocabulario y el subtest cubos.

El objetivo del subtest cubos consiste en medir la capacidad visuoespacial y la habilidad visuoespacial, por lo que se considera como índice indicativo de la inteligencia manipulativa. La tarea consiste

en reproducir con los cubos que se le entregan al participante una imagen que se muestra al participante en dos colores, blanco y rojo. El evaluador va mostrando cada una de las imágenes incluidas en manual de administración de la escala y cronometrando el tiempo de ejecución. En los elementos del 1 al 5, además de presentar la figura en papel, el examinador construye también la figura con los cubos restantes.

Los cubos tienen dos caras rojas, dos caras blancas y dos caras blancas y rojas. El evaluador se asegura de que, a la hora de iniciar cada ensayo, las caras superiores de los cubos sean variadas, con presencia de al menos una cara de cada tipo, de acuerdo al manual de administración (Wechsler, 2001; Wechsler, 2001). La dificultad de las construcciones es creciente, utilizando un máximo de 9 cubos.

Las instrucciones estandarizadas eran las siguientes:

“Ahora voy a pedirte que hagas algunos dibujos. ¿Ves estos cubos? Son todos iguales. Unas caras son completamente rojas, otras completamente blancas y otras tienen una mitad roja y otra blanca. Voy a juntar estos cubos y hacer un dibujo. Mírame”. El evaluador realiza el dibujo de muestra. “Ahora quiero que hagas un dibujo igual que éste. Avísame cuando hayas terminado”.

Se establece un tiempo límite para realizar cada uno de los ítems de la prueba y la puntuación varía en función del tiempo utilizado para construir cada figura. El test se da por finalizado cuando el sujeto comete tres errores consecutivos o realiza todas las figuras.

El subtest vocabulario tiene como objetivo medir la comprensión y expresión verbal del individuo. En concreto, esta prueba se puede considerar como una medida de la inteligencia cristalizada, que refleja el aprendizaje del sujeto a partir de la educación formal e informal y la capacidad para aplicar las habilidades verbales a situaciones nuevas.

En esta tarea, el evaluador presenta al sujeto verbalmente una serie de 33 palabras que el participante debe definir. Las palabras van aumentando en dificultad.

Las instrucciones estandarizadas que se formularon al sujeto fueron las siguientes:

“A continuación te voy a decir una serie de palabras, y quiero que me digas cuál es su significado. ¿Preparado/a?”.

La puntuación varía según el grado de proximidad a la definición correcta que realice el participante, que se evalúa de acuerdo al manual de corrección (Wechsler, 2001; Wechsler, 2001).

La estimación del CI se obtuvo calculando puntuaciones prorrateadas correspondientes a las escalas verbal y manipulativa, representadas por el subtest vocabulario y cubos, respectivamente. Esta forma de obtención del CI posee una fiabilidad elevada (0.93), una buena correlación con la batería al completo (0.88-0.89) y reduce el tiempo de administración en 26 minutos aproximadamente (Jeyakumar, 2004). El CI se calculó multiplicando la puntuación escalar del subtest vocabulario por 6 (número de subtests incluidos en la escala verbal) y multiplicando la puntuación escalar del subtest cubos por 5 (número de subtests incluidos en la escala manipulativa). El CI estimado se obtiene equiparando el resultado de los productos con las puntuaciones tipificadas indicadas en el baremo para la población española de la batería, con media 100 desviación típica de 15.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A continuación se describen los análisis estadísticos realizados en el estudio.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS

Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra se describieron utilizando distribuciones de frecuencias y porcentajes, en el caso de variables categoriales, y usando medias y desviaciones estándar en el caso de variables continuas. Las comparaciones entregupo en variables de tipo cualitativo (sexo, raza, nivel socio-económico, diagnóstico psiquiátrico, consumo de tabaco, alcohol y otras drogas) se llevaron a cabo con el estadístico chi-cuadrado. En el caso de comparaciones entre dos grupos en variables continuas (edad, años de educación, equivalentes de clorpromazina, síntomas positivos, negativos y generales de la escala PANSS, CI y C-GAS) y comparaciones post hoc se utilizó el estadístico t de student. Para las comparaciones de más de dos grupos en las variables continuas indicadas se utilizó la prueba de análisis de la varianza ANOVA.

4.1.1. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

Se efectuaron análisis de correlaciones para examinar la relación entre la dosis de medicación transformada en equivalentes de clorpromazina, y las funciones cognitivas en la muestra completa de pacientes en el momento basal y a los dos años. Igualmente, se exploró la relación entre la presencia de síntomas positivos, negativos y generales de la escala PANSS y la cognición en ambos momentos. Los análisis incluyeron toda la muestra de pacientes y el estadístico utilizado fue r de Pearson. Las variables que demostraron una interacción significativa con el rendimiento cognitivo se incluyeron como variables de control en los subsecuentes análisis.

4.2. COMPARACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE CANNABIS Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Las puntuaciones directas de los tests neuropsicológicos administrados se transformaron en puntuaciones z para posibilitar su agrupación y calcular un índice de funcionamiento asociado a cada dominio cognitivo, facilitando además la comparabilidad de los subtests incluidos dentro de un mismo dominio (Howitt et al., 2000).

En primer lugar, se calcularon las puntuaciones z del grupo de sujetos sanos para establecer una muestra control con la que comparar los subgrupos de pacientes, de acuerdo con la fórmula correspondiente (figura 10). Las puntuaciones z se caracterizan por tener un valor de media igual a 0 y una desviación típica igual a 1. Al realizar esta transformación, se asume que los resultados obtenidos por la muestra de sujetos controles sanos conforman una representación fiable de los resultados que conseguiría la población general con parámetros de edad y características educativas similares y, por tanto, su media y desviación típica se toma como la puntuación normativa de referencia.

$$z = \frac{x - \bar{x}}{s_x}$$

Figura 10. Fórmula matemática para el cálculo de las puntuaciones z

Se constató la presencia de una alta variabilidad en las puntuaciones obtenidas en los subtests neuropsicológicos. Este dato era esperable dado el rango de edad y la etapa de neurodesarrollo en que estos se encontraban. Para minimizar este efecto, los sujetos sanos se dividieron por grupos de edad de tamaño similar: a) de 9 a 14 años

(N=27), b) de 15 y 16 años (N=39) y c) de 17 años (N=30). A continuación, las puntuaciones z del grupo de pacientes se calcularon utilizando la media y desviación estándar de cada una de las puntuaciones típicas obtenidas en el grupo control en función del grupo del grupo de edad correspondiente.

El signo de las puntuaciones en determinados subtests (tiempo de respuesta del CPT, tiempo en segundos del TMT-A y del TMT-B, número de errores y porcentaje de errores perseverativos) se ajustó de manera que todas las puntuaciones positivas expresaran un mejor rendimiento y todas las puntuaciones negativas determinaran resultados de funcionamiento por debajo de la media. Asimismo, se truncaron los valores z a ± 4 para evitar la presencia de casos extremos que incorporaran un sesgo en las puntuaciones medias. El cálculo de los dominios cognitivos se completó a partir de la media aritmética de los subtests que componen cada índice (tabla 4). El índice de funcionamiento global se calculó a partir de la media aritmética de los cinco índices analizados.

Para examinar las diferencias entre el consumo de cannabis y el rendimiento cognitivo controlando por el efecto de posibles variables de confundido (las cuales se seleccionaron por su significación con respecto de las variables dependientes) se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA) en las comparaciones transversales entre grupos tanto en el momento basal como a los dos años. Las covariables introducidas en las comparaciones entre los grupos de pacientes y los controles tanto en el momento basal como a los dos años fueron las siguientes: edad y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. En las comparaciones de medias relativas a la tipología de consumo de los pacientes, las covariables incluidas en el momento basal fueron edad, dosis de medicación (calculada en equivalentes de clorpromazina), síntomas positivos, negativos y generales de la escala PANSS y consumo

de tabaco, alcohol y otras drogas. A los dos años, siguiendo los resultados encontrados en los análisis de correlación, se eliminaron como covariables los síntomas positivos y generales de la escala PANSS.

La prueba post hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS) (Kahn et al., 2013) fue utilizada para establecer entre qué pares de grupos se encontraban las diferencias significativas. Esta prueba se basa en la construcción de tests de hipótesis para examinar la diferencia de pares de medias tanto en modelo balanceados como no balanceados. Es una prueba muy eficiente para el control de la tasa de error individual (Bora et al., 2013).

4.3. VALOR EXPLICATIVO DEL CONSUMO DE CANNABIS Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Para examinar el cambio experimentado en el rendimiento cognitivo a lo largo de los dos años de estudio según el patrón de consumo, se compararon las trayectorias de rendimiento cognitivo desde la evaluación basal hasta los dos años de seguimiento utilizando un análisis de modelos mixtos.

Los modelos mixtos son una generalización de los modelos clásicos de regresión lineal, pero los primeros tienen en cuenta la presencia de observaciones correlacionadas o con variabilidad heterogénea, unidos a la existencia de factores aleatorios. En este estudio, la elección de esta técnica frente al ANCOVA de medidas repetidas se justifica a partir de la concepción distinta que tienen ambos modelos con respecto de la variable tiempo (Bond et al., 2004): el ANCOVA de medidas repetidas, normalmente utilizado en diseños de parcelas divididas (*split-plot*), asume que las subparcelas (*subplots*) están aleatorizadas. En los estudios longitudinales, la variable tiempo es análoga a las subparcelas. El

ANOVA de medidas repetidas considera el tiempo aleatorio, cuando, éste realmente no lo es. El análisis de modelos mixtos tiene en cuenta la variable tiempo y admite el análisis de las interacciones tiempo x grupo. Así, el análisis de modelos mixtos controla el porcentaje de error no explicado (reducción en el error de los pronósticos).

El análisis de modelos mixtos incluyó, por un lado, el análisis de la trayectoria cognitiva en el subgrupo de pacientes consumidores de cannabis y en el de pacientes no consumidores desde basal a dos años y, por otro lado, analizó el cambio en rendimiento cognitivo en los subgrupos de pacientes según la tipología de consumo desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento. Para controlar la presencia de fenómenos espurios que enmascararan los efectos entre la variable independiente (tipología de consumo) sobre las variables dependientes (subtests y dominios de funcionamiento cognitivo), se introdujeron las siguientes covariables: edad, dosis de antipsicótico transformada en equivalentes de clorpromazina, cambio en los síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. A continuación, se realizaron análisis post-hoc (DMS) para esclarecer qué pares de grupos eran diferentes entre sí.

Finalmente, se calculó el tamaño del efecto de las diferencias significativas encontradas en las trayectorias de cambio utilizando la correlación biserial puntual (estadístico r de Pearson). El tamaño del efecto puede ser computado con este estadístico cuando se dispone de una variable independiente dicotómica y otra variable dependiente continua. Para facilitar la interpretación de las puntuaciones siguiendo la fórmula de Cohen el resultado de las correlaciones biseriales fue transformado utilizando la fórmula que se muestra en la figura 11 (Fisher, 1915):

$$d = \frac{2r}{\sqrt{1-r^2}}$$

Figura 11. Fórmula para transformar puntuaciones r de Pearson en puntuaciones d' de Cohen

Por último, se compararon las magnitudes de cambio en el funcionamiento cognitivo del grupo de pacientes consumidores y de pacientes no consumidores con respecto de los controles sanos utilizando la transformación de puntuaciones r a puntuaciones z de Fisher (Fisher, 1915; Bond et al., 2004).

4.4. VALOR EXPLICATIVO DEL CONSUMO DE CANNABIS EN EL FUNCIONAMIENTO GENERAL

Se efectuaron análisis de modelos mixtos con el objetivo de calcular la trayectoria de cambio desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento del funcionamiento general (medido con la escala C-GAS) y académico (medido con la variable años de educación) tanto en el subgrupo de pacientes consumidores de cannabis y de pacientes no consumidores como en los subgrupos de pacientes consumidores. Se aplicó el estadístico DMS para calcular el cálculo de las pruebas post-hoc.

Se calculó el tamaño del efecto de las diferencias significativas encontradas en las trayectorias de cambio utilizando la correlación biserial puntual (r de Pearson). Estas puntuaciones fueron transformadas a puntuaciones d' Cohen para facilitar su interpretación (ver figura 11). Asimismo, se compararon las magnitudes de cambio en el

funcionamiento general y académico del grupo de pacientes consumidores y de pacientes no consumidores con respecto de los controles sanos utilizando la transformación de puntuaciones r a puntuaciones z de Fisher (Fisher, 1915; Bond et al., 2004).

Los análisis de normalidad, descriptivos, correlaciones y regresiones se implementaron con el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 20.0 para Windows (IBM Corp, Released 2010). Los análisis de modelos mixtos se realizaron con el paquete estadístico *Statistical Analysis System* (SAS) versión 9.3 para Windows (SAS Institute Inc., 2011) puesto que este *software* permite trabajar con vectores de datos completos y generando los datos que faltan por medio de técnicas de imputación múltiple en cualquier tipo de datos (Vallejo et al., 2006).

The background features a minimalist design with three sets of overlapping circles in shades of gold and yellow. Two thin, parallel diagonal lines cross the page from the top-left towards the bottom-right. The text is positioned in the lower-left area, between the lines.

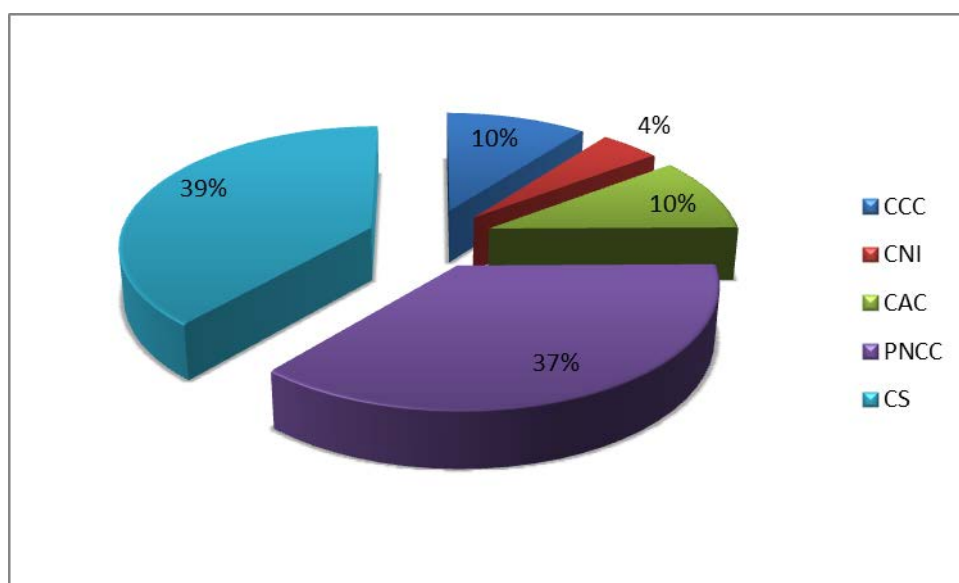
ANÁLISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra de sujetos reclutada incluyó 251 participantes: 155 pacientes (61.8% de la muestra global), de los cuales 64 (25.5%) eran consumidores (PCC) y 91(36.3%) no consumidores (PNCC). Además, se reclutaron 96 controles sanos (CS) (38.2% de la muestra global).

En la figura 12 se puede observar la configuración de la muestra total a los dos años teniendo en cuenta los subgrupos de pacientes con distintas tipologías de consumo de cannabis.



*CCC: Consumidores continuados de cannabis, CNI: Consumidores de cannabis de nuevo inicio, CAC: Consumidores que abandonan el cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos

Figura 12. Distribución de la muestra según el tipo de consumo de cannabis

A continuación se describen las características concretas obtenidas en el análisis de ambos grupos (pacientes y controles).

1.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES

El grupo de pacientes en su totalidad (PCC y PNC) estaba formado por 155 adolescentes, de los cuales 107 eran varones (69%) y 48 mujeres (31%). La edad media y DS (desviación típica) fue de $15,68 \pm 1.7$, y la media y DS de los años de educación fue de 8.36 ± 1.8 . A los dos años de seguimiento, 30 pacientes no completaron las evaluaciones (porcentaje de pérdida de 19.3% con respecto a la muestra total de pacientes). Para asegurar una mayor potencia estadística, tanto en el período basal como al seguimiento, se incluyeron en los análisis el máximo número de sujetos con disponibilidad de datos acerca del consumo de cannabis (variable independiente), o de la evaluación cognitiva (variable dependiente) o de ambos. Sólo se excluyeron aquellos participantes que no aportaron datos en ninguna de estas dos variables.

En las tablas 5 y 6 se presentan las puntuaciones medias obtenidas en los datos sociodemográficos, datos clínicos y datos relativos al consumo de otras sustancias distintas al cannabis en los grupos de pacientes consumidores frente a los no consumidores y a los controles tanto en el momento basal como a los dos años.

Tabla 5. Características demográficas, clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en la muestra de pacientes consumidores (PCC), pacientes no consumidores (PNCC) y controles en el momento basal

	PCC**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc test
N (%)	N=64 (25.5)	N=91 (36.3)	N=96 (38.2)	ANOVA/ χ^2	DMS/ χ^2
Datos sociodemográficos N (%) / Media\pmDS					
Sexo (Varón/ Mujer)	48 (75.0)/16 (25.0)	59 (64.8)/32 (35.2)	60 (62.5)/36 (37.5)	$\chi^2=2.880$; $p=0.237$	
Edad	16.31 \pm 1.0	15.24 \pm 1.9	15.18 \pm 1.9	F=9.712; p=0.001*	PCC> CS ^h ; PCC> PNCC ⁱ
Raza (Caucásico/Otros***)	53 (82.8)/11 (17.2)	77 (84.6)/14 (15.4)	90 (93.8)/6 (6.3)	$\chi^2=5.457$; $p=0.065$	
Nivel económico I/II/III/IV/V	14 (21.9)/20 (31.3)/ 14 (21.9)/ 10 (15.6)/ 6 (9.4)	19 (20.9)/ 25 (27.5)/ 20 (22.0)/ 13 (14.3)/ 14 (15.4)	9 (9.4)/23 (24.0)/ 27 (28.1)/ 10 (10.4)/ 27 (28.1)	$\chi^2=15.741$; p=0.046*	CS>PCC ^a
Años de educación	8.75 \pm 1.5	8.26 \pm 1.9	8.88 \pm 1.9	F=2.883; $p=0.058$	
CI estimado****	81.52 \pm 15.3	80.27 \pm 20.0	105.22 \pm 15.5	F=50.984; p=0.001*	CS>PCC ^j ; CS>PNCC ^k
Datos clínicos N (%) / Media\pmDS					
Diagnóstico (Scz/TB/Otros)	28 (43.8)/18 (28.1)/ 18 (28.1)	40 (44.0)/ 23 (25.3)/ 28 (30.8)	—	$\chi^2=0.204$; $p=0.903$	
PANSS-Positivos	20.94 \pm 10.3	17.48 \pm 7.2	—	t=2.311; p=0.023*	
PANSS-Negativos	18.89 \pm 8.3	19.30 \pm 6.8	—	t=-0.329; $p=0.743$	
PANSS-General	39.20 \pm 14.6	38.48 \pm 11.6	—	t=0.328; $p=0.743$	
PANSS-Total	79.03 \pm 29.2	75.25 \pm 21.3	—	t=0.879; $p=0.381$	
Niveles de CPZ	304.03 \pm 152.7	251.42 \pm 166.97	—	t=1.813; $p=0.072$	
C-GAS	32.98 \pm 16.9	37.05 \pm 15.1	91.85 \pm 4.4	F=580.688; p=0.001*	CS>PCC ^o ; CS>PNCC ^p ; PNCC>PCC ^q
Datos consumo otros tóxicos distintos al cannabis***** N (%)					
Tabaco	43 (67.2)	10 (11.0)	6 (6.3)	$\chi^2=113.662$; p=0.001*	PCC>CS ^b ; PCC> PNCC ^c
Alcohol	32 (50.0)	9 (9.9)	11 (11.5)	$\chi^2=44.917$; p=0.001*	PCC>CS ^d ; PCC>PNCC ^e
Otras drogas	16 (25.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	$\chi^2=45.288$; p=0.001*	PCC> CS ^f ; PCC> PNCC ^g

*Nivel de significación $p<0.05$. ** PCC: Pacientes consumidores de cannabis. PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis. CS: Controles sanos *** Otros: incluye raza negro africano, negro caribeño, hispano y otras razas. **** Cálculo del Cociente intelectual (CI) estimado con los subtests Vocabulario y Cubos del WISC-R/WAIS-III (ver tabla 4, sección Métodos) ***** Datos cuantificados con K-SADS-PL y el registro de sustancias en el CRD. Tests post-hoc chi-cuadrado: [^a ($\chi^2=12.898$; $p=0.012$); ^b ($\chi^2=88.966$; $p=0.001$); ^c ($\chi^2=63.848$; $p=0.001$); ^d ($\chi^2=29.025$; $p=0.001$); ^e ($\chi^2=31.072$; $p=0.001$); ^f ($\chi^2=26.667$; $p=0.001$); ^g ($\chi^2=21.982$; $p=0.001$)]. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [^h (t= 1.135; $p=0.001$); ⁱ (t= 1.071; $p=0.001$); ^j (t= 23.702; $p=0.001$); ^k (t= 24.948; $p=0.001$); ^l (t=-1.480; $p=0.001$); ^m (t= 1.990; $p=0.001$); ⁿ (t= -0.508; $p=0.038$); ^o (t= 58.87; $p=0.001$); ^p (t= 54.80; $p=0.001$) ^q (t= 4.07; $p=0.050$)]

Tabla 6. Características demográficas, clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en la muestra de pacientes consumidores (PCC), pacientes no consumidores (PNCC) y controles a 2 años de seguimiento

	PCC**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc test
N (%)	N=37 (20.4)	N=72 (39.8)	N=72 (39.8)	ANOVA/ χ^2 / t-student	DMS/ χ^2
<i>Datos clínicos N (%) / Media\pmDS</i>					
Años de educación	9.21 \pm 1.4	9.40 \pm 1.9	10.51 \pm 1.7	F=8.304; p=0.001*	CS > PCC ^a ; CS> PNCC ^b
PANSS-Positivos	13.88 \pm 6.8	12.18 \pm 6.5	--	t=1.252; p=0.213	
PANSS-Negativos	15.37 \pm 6.1	15.87 \pm 8.1	--	t=-0.363; p=0.717	
PANSS-General	30.0 \pm 9.4	28.77 \pm 11.4	--	t=-0.553; p=0.581	
PANSS-Total	59.15 \pm 20.0	56.82 \pm 23.1	--	t=-0.505; p=0.614	
Niveles de CPZ acumulados	1.472.33 \pm 1.236.1	1.121.9 \pm 704.7	--	t=1.525; p=0.135	
C-GAS	72.24 \pm 14.2	72.45 \pm 17.8	92.29 \pm 5.7	F=3.564;p=0.031*	CS>PCC ^c ; CS>PNCC ^d
<i>Datos consumo otros tóxicos distintos al cannabis*** N (%)</i>					
Tabaco	22 (59.5)	23 (31.9)	13 (18.1)	$\chi^2=40.147$;p=0.001*	PCC > CS ^e ; PNCC > CS ^f ; PCC > PNCC ^g
Alcohol	21 (56.8)	16 (22.2)	16 (22.2)	$\chi^2=33.109$;p=0.001*	PCC > CS ^h ; PCC > PNCC ⁱ
Otras drogas	5 (13.5)	3 (4.2)	2 (2.8)	$\chi^2=9.268$;p=0.026*	PCC > CS ^j ; PCC> PNCC ^k

*Nivel de significación p<0.05. ** PCC: Pacientes consumidores de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. ***Datos cuantificados con K-SADS-PL y el registro de sustancias en el CRD. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [^a(t= 1.297; p=0.004); ^b(t= 1.107; p=<0.001); ^c(t= 12.833; p=0.010); ^d(t= 9.939; p=0.017)]. Tests post-hoc chi-cuadrado: [^e(χ^2 =38.161; p=0.001); ^f(χ^2 = 4.161; p=0.041); ^g(χ^2 = 21.483; p=0.001); ^h(χ^2 = 17.377; p=0.001); ⁱ(χ^2 = 22.326; p=0.001); ^j(χ^2 = 6.419; p=0.011); ^k(χ^2 = 4.358; p=0.037)]

En cuanto a las características sociodemográficas del grupo completo de pacientes y los controles, se encontraron diferencias significativas en edad ($t= 2.194$; $p=0.029$) y en cociente intelectual (CI) ($t=10.107$; $p=<0.001$). No se encontraron diferencias significativas en ninguna otra variable sociodemográfica entre estos dos grupos.

Con respecto de los grupos de pacientes consumidores y no consumidores, se observaron diferencias significativas en la edad, siendo los PCC significativamente mayores que los PNCC ($t= 1.071$; $p=0.001$) y que los controles ($t= 1.135$; $p=0.001$). Por otra parte, los controles tenían un CI estimado más elevado que los PCC ($t= 23.702$; $p=0.001$) y que los PNCC ($t = 24.948$; $p=0.001$).

En lo que concierne a las características clínicas, el diagnóstico más frecuente en ambos grupos de pacientes fue el de esquizofrenia (PCC=43.8%, PNCC=44%). La media de síntomas positivos (medidos a través de la escala PANSS) fue más alta en los PCC que en los PNCC tanto en el momento basal como a los dos años [PCC basal (Media=20.94; DS=10.3); PCC 2 años (Media=13.88; DS=6.8); PNCC basal (Media=17.48; DS=7.2); PNCC 2 años (Media=12.18; DS=6.5)], pero las diferencias entre los dos grupos de pacientes solamente fueron significativas en el momento basal.

En la figura 13 se puede observar la distribución de medicación antipsicótica previa que tomaron los pacientes antes de su inclusión en el estudio. El 62% de los pacientes no estaban expuestos a tratamiento con antipsicóticos antes de entrar al estudio, el 36% tomaban antipsicóticos de segunda generación mientras que el 2% tomaban antipsicóticos de primera generación.

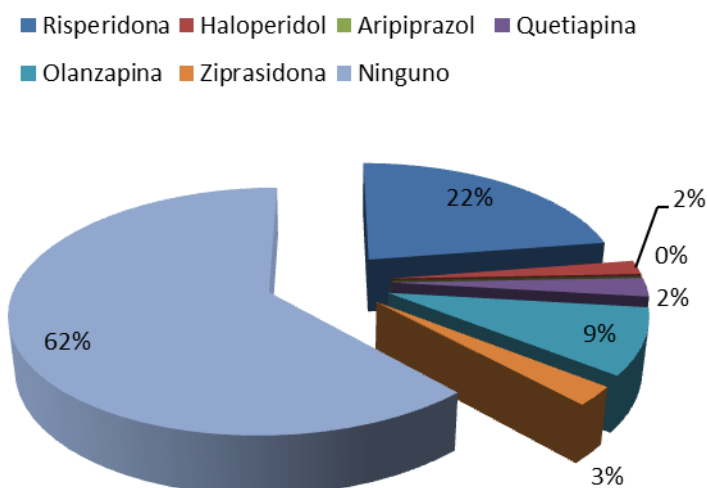


Figura 13. Distribución de la medicación antipsicótica previa a la inclusión en el estudio de la muestra total de pacientes

A partir de su inclusión en el estudio, el 80% de los pacientes comenzó con tratamiento antipsicótico pautado por su psiquiatra de referencia. En la figura 14 se puede apreciar que el 98% de los pacientes tomaban antipsicóticos de segunda generación [de entre los más frecuentes: risperidona (48%), seguido de quetiapina (18%) y olanzapina (17%)], mientras que sólo el 2% tomaban antipsicóticos de primera generación (haloperidol).

La dosis media de antipsicótico en sus correspondientes equivalentes de clorpromazina (Rijcken et al., 2003; Bazire, 2005; Andreasen et al., 2010) para la muestra total de pacientes fue de 304.03 ± 152.7 en el momento basal sin diferencias significativas entre los grupos.

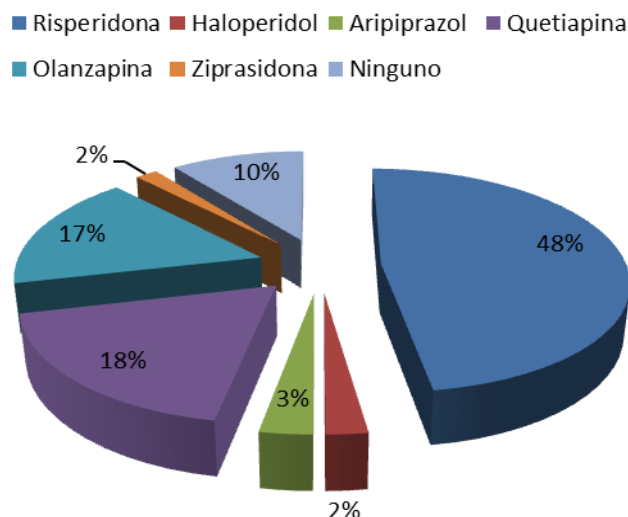


Figura 14. Distribución de la medicación antipsicótica administrada al comienzo del reclutamiento en el estudio para la muestra total de pacientes desde el momento basal

Además del tratamiento antipsicótico, en la figura 15 se puede observar la distribución correspondiente a otro tipo de medicación no neuroléptica en el momento basal para la muestra general de pacientes.

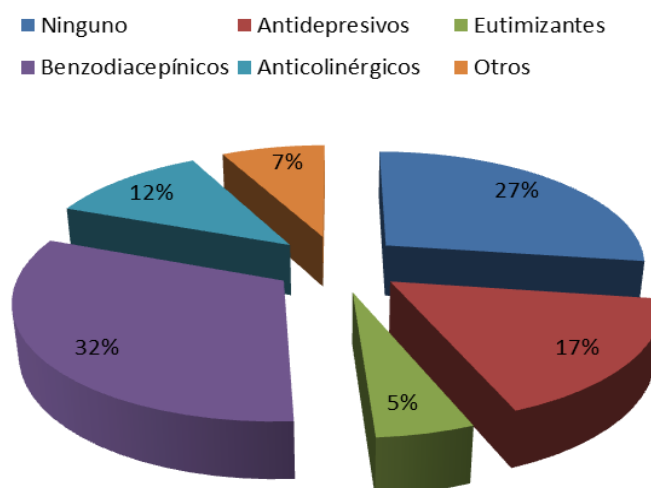


Figura 15. Distribución de otra medicación en la muestra total de pacientes en el momento basal

Se encontraron diferencias significativas en el nivel de funcionamiento general basal medido con la C-GAS entre la muestra completa de pacientes y controles ($t = -41.419$; $p < 0.001$). Igualmente, se observaron diferencias significativas entre los PCC y los PNCC ($t = 4.07$; $p = 0.050$), entre los PCC y CS ($t = 58.87$; $p = 0.001$) y entre los PNCC y CS ($t = 54.80$; $p = 0.001$). A los dos años, se mantuvieron las diferencias entre la muestra total de pacientes y los controles ($t = 10.526$; $p < 0.001$), así como también entre los subgrupos PCC, PNCC y controles pero desaparecieron las diferencias entre los subgrupos de pacientes (ver tabla 6).

En cuanto al consumo de otros tóxicos distintos al cannabis, en el momento basal, el tabaco fue significativamente más consumido en el grupo de pacientes en su totalidad, (89.8%) frente a los controles (10.2%) ($\chi^2 = 33.703$; $p < 0.001$). El alcohol también fue también más consumido en el grupo de pacientes (78.8%) que en el de controles (21.2%) ($\chi^2 = 8.114$; $p = 0.004$) y 17 pacientes (100%) consumieron más sustancias como ácido lisérgico (LSD), anfetaminas y otras drogas de abuso con respecto de los controles en el momento basal ($\chi^2 = 11.294$; $p = 0.001$). A los dos años, se mantuvo esta predominancia significativa de consumo por parte de los pacientes (77.6%) sobre los controles (22.4%) en el consumo de tabaco ($\chi^2 = 15.490$; $p < 0.001$). Este patrón de significación tanto en basal como a los dos años se replicó cuando se comparó el consumo entre los subgrupos PCC y PNCC (ver tablas 5 y 6), con una predominancia de uso de otras sustancias distintas al cannabis por parte del subgrupo PCC frente al PNCC. En las tablas 5 y 6 se muestran también los resultados significativos para el consumo de otras sustancias entre los subgrupos PCC, PNCC y CS.

A continuación se describen las características de cada uno de los subgrupos de pacientes establecidos según su tipología de consumo de cannabis.

1.1.1. PACIENTES CONSUMIDORES CONTINUADOS DE CANNABIS (CCC)

El 41.9% de los pacientes consumidores de cannabis en el momento basal continuaron consumiendo cannabis a los dos años (CCC), siendo el 80.8% de estos varones. Su media de edad resultó ser más elevada con respecto del resto a los otros subgrupos de pacientes consumidores (16.27 ± 0.9 años), aunque sin diferencias significativas. En su mayoría, los CCC eran de origen caucásico (84.6%) y completaron menos años de educación en el momento basal, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los cuatro grupos de pacientes.

El 53.8% del grupo de CCC cumplía criterios de esquizofrenia a los dos años. La media de dosis de tratamiento antipsicótico administrado en este grupo (en equivalentes de clorpromazina) en el momento basal fue la más elevada de los tres grupos de pacientes (327.32 ± 178.6), en ausencia de diferencias significativas entre los tres grupos.

El tabaco fue la droga más consumida en este subgrupo CCC en el momento basal (34.7%). A los dos años, el subgrupo CCC consumió más alcohol que el grupo CAC y fue el único que usó otras drogas clasificadas dentro del grupo "otras sustancias" (como LSD, cocaína, anfetaminas o nitritos) con respecto de los subgrupos CAC, CNI (ver tablas 7 y 8).

1.1.2. PACIENTES QUE ABANDONAN EL CONSUMO DE CANNABIS (CAC)

El 40.3% de los pacientes consumidores de cannabis en el momento basal abandonaron el consumo de cannabis durante los dos

años de seguimiento (CAC). Más de la mitad eran varones (64%), de origen caucásico (92%), con una edad media de 16.24 ± 1.0 años.

El diagnóstico más frecuente en este grupo fue el de trastorno bipolar (40.0%). En la tabla 8 se muestran las diferencias significativas observadas en síntomas negativos, generales y totales de la PANSS entre los subgrupos de pacientes a los dos años, donde el subgrupo CAC obtuvo mejores puntuaciones que el resto. En lo que concierne al funcionamiento, el subgrupo CAC obtuvo la puntuación media más baja en la escala C-GAS (30.68 ± 19.8) en el momento basal, sin diferencias significativas entre los subgrupos según su tipología de consumo. A los dos años, este subgrupo CAC obtuvo la media más elevada en funcionamiento general (81.1 ± 12.0), de nuevo sin diferencias entre los subgrupos de pacientes. En lo que respecta al consumo de tóxicos distintos al cannabis, el tabaco fue la droga más consumida en este grupo tanto en el momento basal (26.9%) como a los dos años (28.9%).

1.1.3. PACIENTES QUE INICIAN EL CONSUMO DE CANNABIS (CNI)

El 17.7% de los adolescentes reclutados iniciaron el consumo de cannabis a lo largo de los 2 años posteriores a la inclusión en el estudio. En su mayoría, los pacientes de este grupo fueron varones (81.8%), caucásicos (100%) y los más jóvenes en la muestra de pacientes consumidores (15.82 ± 1.2 años de edad).

La esquizofrenia fue el diagnóstico más común en este grupo (54.5%). El subgrupo CNI obtuvo puntuaciones medias más elevadas en la subescala de síntomas generales y totales de la PANSS a los dos años de seguimiento (ver tabla 8). El tabaco fue la droga más consumida en este grupo tanto en el momento basal (7.7%) como a los dos años (13.6%).

1.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES NO CONSUMIDORES (PNCC)

El grupo de pacientes no consumidores (PNCC) estaba formado por 91 sujetos (58.7% del total de pacientes), de los que el 64.8% eran varones, el 84.6% caucásicos, con una edad media (15.24 ± 1.9) significativamente menor que la edad del subgrupo PCC (ver tabla 6).

El diagnóstico más frecuente en este grupo fue la esquizofrenia (44% de sujetos). En las tablas 7 y 8 se muestran los resultados de las comparaciones entre los cuatro subgrupos de pacientes en el consumo de otras sustancias distintas al cannabis. El subgrupo PNCC consumió menos tabaco alcohol y otras drogas que los subgrupos CCC y CAC en el momento basal, manteniéndose esta diferencia significativa entre grupos para el consumo de tabaco a los dos años. Por su parte, el subgrupo PNCC consumió más tabaco y alcohol que el subgrupo CNI a los dos años de seguimiento.

Tabla 7. Características clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis según la tipología de consumo de los pacientes y los pacientes no consumidores en el momento basal

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	Test	Post-hoc
N (%)	N=26 (19.5)	N=25 (18.6)	N=11 (8.2)	N=72 (53.7)	ANOVA/ χ^2	DMS/ χ^2
Datos clínicos N (%) / Media\pmDS						
Años de educación	8.50 \pm 1.2	9.04 \pm 1.7	8.70 \pm 1.8	8.26 \pm 1.9	F=1.323;p=0.269	
PANSS-Positivos	20.35 \pm 10.0	19.20 \pm 9.9	21.70 \pm 7.4	18.02 \pm 8.2	F=0.882;p=0.452	
PANSS-Negativos	19.65 \pm 9.4	18.12 \pm 7.4	18.60 \pm 6.8	19.27 \pm 6.91	F=0.220;p=0.882	
PANSS-General	38.96 \pm 15.6	38.68 \pm 15.0	41.30 \pm 11.9	38.64 \pm 11.9	F=0.126;p=0.945	
PANSS-Total	78.96 \pm 31.4	76.00 \pm 28.5	81.60 \pm 22.7	75.93 \pm 22.3	F=0.228;p=0.877	
Niveles de CPZ	327.32 \pm 178.6	272.69 \pm 123.67	257.12 \pm 181.3	266.38 \pm 164.1	F=1.016;p=0.388	
C-GAS	34.38 \pm 15.1	30.68 \pm 19.8	36.82 \pm 16.6	36.81 \pm 15.1	F=1.015;p=0.388	
Datos consumo otros tóxicos distintos al cannabis*** N (%)						
Tabaco	17 (32.7)	14 (26.9)	4 (7.7)	17 (21.0)	$\chi^2=35.931$;p=<0.001*	PNCC<CCC ^a ,CAC ^b
Alcohol	11 (27.5)	12 (30.0)	3 (7.5)	14 (15.4)	$\chi^2=15.166$;p=0.002*	PNCC<CCC ^c ,CAC ^d
Otras drogas	5 (29.4)	7 (41.2)	0 (0.0)	3 (3.3)	$\chi^2=13.237$;p=0.004*	PNCC<CCC ^e ; CAC ^f

*Nivel de significación p<0.05. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan consumo de cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis. ***Datos cuantificados con K-SADS-PL y el registro de sustancias en el CRD. Tests post-hoc chi-cuadrado: [a ($\chi^2= 26.984$; p=<0,001); b ($\chi^2= 19.980$; p=<0,001); c ($\chi^2= 8.724$; p=0.006); d ($\chi^2= 11.997$; p=0.002); e ($\chi^2= 4.882$; p=0.042); f ($\chi^2= 19.980$; p=0,004)]

Tabla 8. Características clínicas y de consumo de otros tóxicos distintos al cannabis en pacientes según su tipología de consumo a 2 años

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	Test	Post-hoc
N (%)	N=26 (19.5)	N=25 (18.6)	N=11 (8.2)	N=72 (53.7)	ANOVA/ χ^2	DMS/ χ^2
Datos clínicos Media\pmDS						
Años de educación	9.42 \pm 1.4	9.43 \pm 2.1	8.86 \pm 1.3	9.39 \pm 1.8	F=0.201;p=0.895	
PANSS-Positivos	12.79 \pm 5.5	10.14 \pm 5.6	16.50 \pm 9.1	12.98 \pm 6.7	F=2.300;p=0.081	
PANSS-Negativos	14.92 \pm 5.2	11.86 \pm 6.6	16.36 \pm 7.9	17.45 \pm 8.1	F=3.233;p=0.025*	CAC<PNCC ^a
PANSS-General	28.78 \pm 8.8	22.64 \pm 6.5	32.55 \pm 10.4	31.18 \pm 12.0	F=4.007;p=0.010*	CAC<CNI ^b , PNCC ^c , CCC ^d
PANSS-Total	56.48 \pm 16.0	44.64 \pm 15.3	65.30 \pm 27.1	61.61 \pm 24.0	F=3.818;p=0.012*	CAC<CNI ^e , PNCC ^f
Niveles de CPZ	1.493.69 \pm 933.1	1.250.05 \pm 672.57	1.429.60 \pm 1.748.60	1.079.16 \pm 715.7	F=1.336;p=0.267	
C-GAS	72.70 \pm 15.7	81.10 \pm 12.0	71.22 \pm 10.9	69.55 \pm 18.6	F=1.887;p=0.138	
Datos consumo otros tóxicos distintos al cannabis*** N (%)						
Tabaco	16 (35.6)	13 (28.9)	6 (13.6)	23 (24.7)	$\chi^2=34.141$;p=0.001*	PNCC<CCC ^g ,CAC ^h ;PNCC>CNI ⁱ
Alcohol	16 (43.2)	7 (18.9)	5 (13.5)	16 (14.0)	$\chi^2=24.088$;p=0.001*	PNCC<CCC ^j ; PNCC>CNI ^k ;CCC>CAC ^l
Otras drogas	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	$\chi^2=9.785$;p=0.020*	CCC>PNCC ^m ; CAC ⁿ

*Nivel de significación $p<0.05$. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan consumo de cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis. **Datos cuantificados con K-SADS-PL y el registro de sustancias en el CRD. Tests Post-hoc Diferencia de Medias Significativa (DMS): [^a (t= 5.583; p=0.003); ^b (t= 9.909; p=0.011); ^c (t= 8.542; p=0.001); ^d (t= 6.146; p=0.049); ^e (t= 20.664; p=0.013); ^f (t= 16.971; p=0.002)]. Tests post-hoc chi-cuadrado: [^g ($\chi^2= 25,997$; p=0,001); ^h ($\chi^2= 14,100$; p=0,001); ⁱ ($\chi^2= 12,800$; p=0,001); ^j ($\chi^2= 22,058$; p=0,001); ^k ($\chi^2= 7,355$; p=0,007); ^l ($\chi^2= 8,293$; p=0,004); ^m ($\chi^2= 4,591$; p=0,032); ⁿ ($\chi^2= 5,067$; p=0,021)]

1.1.5. ASOCIACIÓN ENTRE SINTOMATOLOGÍA, MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA Y COGNICIÓN

Previo a la comparación del rendimiento cognitivo de los sujetos en los distintos dominios y subtests cognitivos evaluados, se exploró la existencia de correlaciones significativas entre la dosis de antipsicótico administrada (transformada en dosis equivalentes de clorpromazina) tanto en basal como acumulada a los dos años, los síntomas de los pacientes y el funcionamiento cognitivo a través de la correlación r de Pearson. En la tabla 9 se muestran las puntuaciones significativas para valores con una significación bilateral $p < 0.05$.

Tabla 9. Correlaciones entre síntomas, medicación y dominios cognitivos en la muestra de pacientes en el momento basal y a dos años de seguimiento

	Dosis CPZ basal	PANSS positivos basal	PANSS negativos basal	PANSS general basal		Dosis CPZ 2 años	PANSS positivos 2 años	PANSS negativos 2 años	PANSS general 2 años
A^a basal	$r=-0.20$; $p=0.012^*$	$r=-0.20$; $p=0.015^*$	$r=-0.18$; $p=0.026^*$	$r=-0.21$; $p=0.008^*$	A^a 2 años	$r=-0.13$; $p=0.207$	$r=-0.12$; $p=0.210$	$r=-0.23$; $p=0.018^*$	$r=-0.18$; $p=0.069$
VP^b basal	$r=-0.26$; $p=0.001^*$	$r=-0.16$; $p=0.052$	$r=-0.17$; $p=0.032^*$	$r=-0.18$; $p=0.030^*$	VP^b 2 años	$r=-0.13$; $p=0.204$	$r=-0.11$; $p=0.276$	$r=-0.23$; $p=0.018^*$	$r=-0.14$; $p=0.153$
MT^c basal	$r=-0.10$; $p=0.205$	$r=-0.08$; $p=0.338$	$r=-0.11$; $p=0.191$	$r=0.02$; $p=0.771$	MT^c 2 años	$r=-0.03$; $p=0.763$	$r=-0.05$; $p=0.643$	$r=-0.21$; $p=0.032^*$	$r=-0.16$; $p=0.099$
AYM^d basal	$r=-0.19$; $p=0.021^*$	$r=-0.06$; $p=0.453$	$r=-0.14$; $p=0.085$	$r=-0.01$; $p=0.904$	AYM^d 2 años	$r=-0.21$; $p=0.047^*$	$r=-0.07$; $p=0.463$	$r=-0.31$; $p=0.001^*$	$r=-0.17$; $p=0.084$
FFEE^e basal	$r=-0.18$; $p=0.024^*$	$r=-0.14$; $p=0.077$	$r=-0.23$; $p=0.004^*$	$r=-0.17$; $p=0.034^*$	FFEE^e 2 años	$r=-0.22$; $p=0.034^*$	$r=-0.05$; $p=0.620$	$r=-0.17$; $p=0.081$	$r=-0.16$; $p=0.103$

*Significación bilateral $p < 0.05$

A^a: Atención; VP^b: Velocidad de procesamiento; MT^c: Memoria de trabajo; AYM^d: Aprendizaje y memoria; FFEE^e: Funciones ejecutivas

1.2. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE CONTROLES

El grupo de controles estaba formado por 96 sujetos; 60 (62.5%) hombres y 36 (37.5%) mujeres. La edad media y desviación típica (DS) fue de 15.18 ± 1.9 años de edad. Los años de educación en este grupo en el momento basal fueron de media 8.8 ± 1.9 años.

Con respecto a la raza, la mayoría de los controles eran caucásicos (90 sujetos que representaban el 93.8% de la muestra). El resto (6.3%) pertenecían a otras razas [1 control sano era de raza negro africano (1.0%) y los 5 sujetos restantes eran hispanos (5.2%)]. En lo que concierne al nivel económico, a pesar de la ausencia de diferencias significativas entre el total de pacientes y el de controles, sí se observó que el grupo control contaba con un nivel socioeconómico significativamente más elevado que el subgrupo PCC (ver tabla 5).

El nivel medio de funcionamiento general de los CS fue de 91.85 ± 4.4 en el momento basal y de 92.30 ± 5.7 en la evaluación realizada a los 2 años de seguimiento, siendo significativamente el más elevado con respecto de la muestra total de pacientes ($t = -41.419$; $p < 0.001$) y con respecto de los subgrupos PCC y PNCC (ver tablas 5 y 6) en el momento basal y a los dos años.

En el momento basal, se observó una tendencia hacia la significación en el rendimiento académico del grupo CS frente a los subgrupos PCC y PNCC (ver tabla 5). A los dos años se observaron diferencias significativas en los años de educación, donde los controles obtuvieron mejores puntuaciones que los subgrupos PCC y PNCC (ver tabla 6).

La frecuencia del consumo de otras sustancias tóxicas distintas al cannabis en la muestra de CS tanto en el momento basal como a los 2 años de seguimiento se puede observar en las tablas 5 y 6.

2. CONSUMO DE CANNABIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO

A continuación se examina el rendimiento cognitivo de controles y pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de consumo de cannabis tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento.

2.1. COMPARATIVA DEL RENDIMIENTO COGNITIVO DE PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS Y PACIENTES NO CONSUMIDORES

En las tablas 10 y 11 se muestran los resultados de las comparaciones entre pacientes consumidores (PCC), pacientes no consumidores (PNCC) y controles sanos (CS) en los distintos subtests aplicados como parte de la batería neuropsicológica (tabla 4), así como en los índices cognitivos e índice global calculados.

Tanto en el momento basal como a los dos años, se observaron diferencias significativas en los índices correspondientes a los dominios cognitivos de memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y puntuación global correspondiente al compendio de los distintos dominios cognitivos evaluados entre los subgrupos PCC, PNCC y CS, donde el grupo CS obtuvo significativamente mejores puntuaciones que el subgrupo PCC y que el subgrupo PNCC.

En el momento basal, el subgrupo PCC obtuvo peores puntuaciones que el subgrupo PNCC en el dominio cognitivo funciones ejecutivas, en el índice general de dominios cognitivos y en los siguientes subtests: letras y números, errores perseverativos del WCST, total de palabras y categorías del test FAS (ver tabla 10). A los dos años,

el subgrupo PCC obtuvo peores puntuaciones que el subgrupo PNCC en los dominios cognitivos atención, memoria de trabajo y en el índice cognitivo global, así como también se observaron peores puntuaciones en el subgrupo PCC vs. PNCC en los siguientes subtests: dígitos directos e inversos del WAIS-III, errores perseverativos del WCST, Stroop interferencia y total de palabras y categorías del test FAS (ver tabla 11).

Tabla 10. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas en la muestra de pacientes y controles en el momento basal

	PCC**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc
N (%)	N=64 (25.5)	N=91 (36.3)	N=96 (38.2)	ANCOVA****	DMS****
Atención Media±DS	-1.19 (0.8)	-1.30 (0.8)	0.00 (0.6)	F=76.351; p=<0.001*	CS> PCC ^a , PNCC ^b
Dígitos directos	-1.18 (0.9)	-1.04 (1.2)	0.00 (1.0)	F=26.418; p=<0.001*	CS> PCC ^c , PNCC ^d
TMT-A***	-1.70 (1.7)	-1.74 (1.6)	0.00 (1.0)	F=40.092; p=<0.001*	CS> PCC ^e , PNCC ^f
Stroop Palabras	-1.49 (1.1)	-1.35 (1.2)	0.00 (1.0)	F=40.837; p=<0.001*	CS> PCC ^g , PNCC ^h
Stroop Colores	-1.39 (0.9)	-1.42 (1.0)	0.00 (1.0)	F=51.257; p=<0.001*	CS> PCC ⁱ , PNCC ^j
CPT-Aciertos***	-0.48 (1.4)	-0.98 (1.6)	0.00 (1.0)	F=9.405; p=<0.001*	CS> PCC ^k , PNCC ^l
CPT-Tiempo de reacción***	-0.47 (1.3)	-1.14 (1.5)	0.00 (1.0)	F=14.120; p=<0.001*	CS> PCC ^m , PNCC ⁿ
Memoria de trabajo Media±DS	-1.38 (0.8)	-1.15 (1.1)	0.00 (0.8)	F=41.099; p=<0.001*	CS> PNCC ^o , PCC ^p
Dígitos inversos	-1.13 (0.9)	-0.90 (1.2)	0.00 (1.0)	F=18.982; p=<0.001*	CS> PCC ^q , PNCC ^r
Letras y números	-1.63 (1.1)	-1.39 (1.2)	0.00 (1.0)	F=46.226; p=<0.001*	CS> PCC ^s , PNCC ^t ; PCC<PNCC ^u
Aprendizaje y memoria Media±DS	-2.14 (1.3)	-1.91 (1.3)	-0.01 (0.8)	F=67.729 p=<0.001*	CS> PCC ^v , PNCC ^w
TAVEC ensayos 1-5***	-2.20 (1.5)	-1.84 (1.5)	0.00 (1.0)	F=51.059; p=<0.001*	CS> PCC ^x , PNCC ^y
TAVEC RL-CP***	-2.53 (1.7)	-2.22 (1.6)	0.00 (1.0)	F=65.600; p=<0.001*	CS> PCC ^z , PNCC ^{aa}
TAVEC RL-LP***	-2.20 (1.6)	-2.11 (1.6)	0.00 (1.0)	F=58.042; p=<0.001*	CS> PCC ^{ab} , PNCC ^{ac}
TAVEC-Discriminabilidad***	-1.62 (1.5)	-1.47 (1.6)	0.01 (0.9)	F=28.622; p=<0.001*	CS> PCC ^{ad} , PNCC ^{ae}
Funciones ejecutivas Media±DS	-1.08 (0.7)	-0.85 (0.7)	0.00 (0.5)	F=54.791; p=<0.001*	CS> PCC ^{af} , PNCC ^{ag} , PCC<PNCC ^{ah}
WCST-Errores perseverativos***	-2.05 (1.8)	-1.32 (1.5)	0.00 (1.0)	F=28.619; p=<0.001*	CS> PCC ^{ai} , PNCC ^{aj} , PCC<PNCC ^{ak}
WCST- Número de errores***	-1.04 (1.8)	-1.37 (1.5)	0.02 (1.0)	F=28.073; p=<0.001*	CS> PCC ^{al} , PNCC ^{am}
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-1.09 (1.3)	-1.08 (1.4)	0.00 (1.0)	F=19.871; p=<0.001*	CS> PCC ^{an} , PNCC ^{ao}
Stroop Interferencia	-0.46 (1.0)	-0.49 (1.0)	0.00 (1.0)	F=7.215; p=0.001*	CS> PCC ^{ap} , PNCC ^{aq}
TMTB-TMTA/TMTA***	-0.21 (1.1)	-0.48 (1.6)	0.00 (1.0)	F=3.067; p=0.049*	CS> PNCC ^{ar}
Total palabras FAS***	-1.61 (1.5)	-1.04 (1.4)	0.00 (1.0)	F=23.188; p=<0.001*	CS> PCC ^{as} , PNCC ^{at} , PCC<PNCC ^{au}
Total palabras COWAT***	-1.46 (0.9)	-1.25 (1.1)	0.00 (1.0)	F=46.105; p=<0.001*	CS> PCC ^{av} , PNCC ^{aw} ; PCC<PNCC ^{ax}
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.37 (0.9)	-1.34 (0.9)	0.00 (0.6)	F=71.345; p=<0.001*	CS> PCC ^{ay} , PNCC ^{az}
Global dominios Media±DS	-1.43 (0.7)	-1.29 (0.7)	0.00 (0.5)	F=104.122; p=<0.001*	CS> PNCC ^{ba} , PCC ^{bb} , PCC<PNCC ^{bc}

*Valor significación: p<0.05. **PCC: Pacientes consumidores de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. ***Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias en el momento basal. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): ^a (t= 1.457; p=<0.001); ^b (t= 1.308; p=<0.001); ^c (t= 1.304; p=<0.001); ^d (t= 1.058; p=<0.001); ^e (t= 2.087; p=<0.001); ^f (t= 1.771; p=<0.001); ^g (t= 1.695; p=<0.001); ^h (t= 1.344; p=<0.001); ⁱ (t= 1.558; p=<0.001); ^j (t= 1.435; p=<0.001); ^k (t= 0.858; p=0.042); ^l (t= 1.001; p=<0.001); ^m (t= 0.886; p=0.025); ⁿ (t= 1.161; p=<0.001); ^o (t= 1.539; p=<0.001); ^p (t= 1.156; p=<0.001); ^q (t= 1.144; p=<0.001); ^r (t= 0.902; p=<0.001); ^s (t= 1.932; p=<0.001); ^t (t= 1.400; p=<0.001); ^u (t= 0.532; p=0.043); ^x (t= 2.226; p=<0.001); ^y (t= 1.896; p=<0.001); ^z (t= 2.231; p=<0.001); ^{aa} (t= 1.831; p=<0.001); ^{ab} (t= 2.664; p=<0.001); ^{ac} (t= 2.214; p=<0.001); ^{ad} (t= 1.668; p=<0.001); ^{ae} (t= 1.486; p=<0.001); ^{af} (t= 1.313; p=<0.001); ^{ag} (t= 0.872; p=<0.001); ^{ah} (t= 0.441; p=0.005); ^{ai} (t= 2.146; p=<0.001); ^{aj} (t= 1.331; p=<0.001); ^{ak} (t= 0.815; p=0.017); ^{al} (t= 1.520; p=<0.001); ^{am} (t= 1.417; p=<0.001); ^{an} (t= 1.477; p=<0.001); ^{ao} (t= 1.093; p=<0.001); ^{ap} (t= 0.697; p=0.006); ^{aq} (t= 0.515; p=0.001); ^{ar} (t= 0.480; p=0.015); ^{as} (t= 1.866; p=<0.001); ^{au} (t= 1.058; p=<0.001); ^{av} (t= 0.808; p=0.011); ^{aw} (t= 1.825; p=<0.001); ^{ax} (t= 1.274; p=<0.001); ^{ay} (t= 1.633; p=<0.001); ^{az} (t= 1.354; p=<0.001); ^{ba} (t= 1.626; p=<0.001); ^{bb} (t= 1.301; p=<0.001); ^{bc} (t= 0.326; p=0.039)]

Tabla 11. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas en la muestra de pacientes y controles a los 2 años

	PCC**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc
N (%)	N=37 (20.4)	N=72 (39.8)	N=72 (39.8)	ANCOVA****	DMS****
Atención Media±DS	-1.24 (0.8)	-0.91 (0.8)	0.03 (0.6)	F=39.362; p=<0.001*	CS> PCC ^a , PNCC ^b ; PCC<PNCC ^c
Dígitos directos	-1.46 (0.9)	-1.00 (1.0)	0.01 (1.0)	F=24.843; p=<0.001*	CS> PCC ^d , PNCC ^e ; PCC<PNCC ^f
TMT-A***	-0.76 (1.0)	-1.02 (1.3)	0.07 (0.8)	F=19.265; p=<0.001*	CS> PCC ^g , PNCC ^h
Stroop Palabras	-1.52 (0.9)	-1.21 (1.3)	0.00 (0.9)	F=23.505; p=<0.001*	CS> PCC ⁱ , PNCC ^j
Stroop Colores	-1.45 (0.9)	-1.29 (1.0)	-0.03 (1.0)	F=25.331; p=<0.001*	CS> PCC ^k , PNCC ^l
CPT-Aciertos***	-0.77 (1.7)	0.09 (0.8)	-0.03 (1.0)	F=1.830; p=0.167	
CPT-Tiempo de reacción***	-1.10 (1.7)	-0.33 (1.3)	-0.05 (1.0)	F=1.306; p=0.277	
Memoria de trabajo Media±DS	-1.30 (0.8)	-0.98 (0.8)	0.02 (0.8)	F=29.620; p=<0.001*	CS> PCC ^m , PNCC ⁿ ; PCC<PNCC ^o
Dígitos inversos	-1.38 (1.0)	-0.74 (1.0)	0.04 (1.0)	F=17.398; p=<0.001*	CS> PCC ^p , PNCC ^q ; PCC<PNCC ^r
Letras y números	-1.21 (0.9)	-1.23 (1.0)	0.00 (1.0)	F=26.474; p=<0.001*	CS> PCC ^s , PNCC ^t
Aprendizaje y memoria Media±DS	-1.69 (1.1)	-1.44 (1.2)	-0.04 (0.8)	F=34.655; p=<0.001*	CS> PCC ^u , PNCC ^v
TAVEC ensayos 1-5***	-2.23 (1.3)	-1.83 (1.5)	-0.01 (1.0)	F=38.244; p=<0.001*	CS> PCC ^w , PNCC ^x
TAVEC RL-CP***	-2.19 (1.5)	-1.78 (1.7)	-0.07 (1.0)	F=27.067; p=<0.001*	CS> PCC ^y , PNCC ^z
TAVEC RL-LP***	-2.31 (1.5)	-1.91 (1.5)	-0.06 (1.0)	F=37.646; p=<0.001*	CS> PCC ^{aa} , PNCC ^{ab}
TAVEC-Discriminabilidad***	-0.05 (0.3)	-0.23 (0.8)	-0.03 (1.0)	F=0.751; p=0.474	
Funciones ejecutivas Media±DS	-0.80 (0.6)	-0.56 (0.7)	0.06 (0.5)	F=20.428; p=<0.001*	CS> PCC ^{ac} , PNCC ^{ad}
WCST-Errores perseverativos***	-1.68 (1.8)	-1.22 (1.4)	0.10 (0.9)	F=23.714; p=<0.001*	CS> PCC ^{ae} , PNCC ^{af} ; PCC<PNCC ^{ag}
WCST- Número de errores***	-0.88 (1.2)	-0.95 (1.3)	0.14 (0.8)	F=17.344; p=<0.001*	CS> PCC ^{ah} , PNCC ^{ai}
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-0.55 (0.8)	-0.15 (1.2)	-0.03 (0.9)	F=1.602; p=0.205	
Stroop Interferencia	-0.87 (0.9)	-0.17 (1.2)	0.08 (0.9)	F=3.669; p=0.028*	CS> PCC ^{aj} ; PCC<PNCC ^{ak}
TMTB-TMTA/TMTA***	-0.94 (1.5)	-0.41 (1.4)	-0.05 (1.0)	F=2.451; p=0.090	
Total palabras FAS***	-1.65 (1.1)	-1.11 (1.0)	0.02 (1.0)	F=27.060; p=<0.001*	CS> PCC ^{al} , PNCC ^{am} ; PCC<PNCC ^{an}
Total palabras COWAT***	-1.39 (1.0)	-0.76 (1.0)	-0.02 (0.9)	F=16.408; p=<0.001*	CS> PCC ^{ao} , PNCC ^{ap} ; PCC<PNCC ^{aq}
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.33 (0.7)	-1.06 (0.8)	0.03 (0.6)	F=46.297; p=<0.001*	CS> PCC ^{ar} , PNCC ^{as}
Global dominios Media±DS	-1.23 (0.7)	-0.98 (0.6)	0.03 (0.5)	F=60.887; p=<0.001*	CS> PCC ^{at} , PNCC ^{au} ; PCC<PNCC ^{av}

*Valor significación: p<0.05. **PCC: Pacientes consumidores de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos.*** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT).**** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias a los dos años. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [a(t= 1.360; p=<0.001); b(t= 0.953; p=<0.001); c(t= 0.408; p=0.035); d(t= 1.728; p=<0.001); e (t= 1.018; p=<0.001); f (t= 0.710; p=0.013); g (t= 1.033; p=0.001); h (t= 1.135; p=<0.001); i(t= 1.587; p=<0.001); j(t= 1.208; p=<0.001); k (t= 1.316; p=<0.001); l (t= 1.221; p=<0.001); m(t= 1.432; p=<0.001); n(t= 0.982; p=<0.001); o(t= 0.450; p=0.050); p(t= 1.534; p=<0.001); q(t= 0.755; p=<0.001); r(t= 0.778; p=0.006); s(t= 1.330; p=<0.001); t(t= 1.208; p=<0.001); u(t= 1.700; p=<0.001); v(t= 1.393; p=<0.001); w(t= 2.249; p=<0.001); x(t= 1.831; p=<0.001); y(t= 2.084; p=<0.001); z(t= 1.702; p=<0.001); aa(t= 2.461; p=<0.001); ab(t= 1.853; p=<0.001); ac(t= 0.866; p=<0.001); ad(t=0.636;p=<0.001); aeaf(t= 1.416; p=<0.001); ag(t= 0.744; p=0.019); ah(t= 1.119; p=<0.001); ai(t= 1.145; p=<0.001); aj(t= 0.779; p=0.008); ak(t= 0.609; p=0.033); al(t= 1.754; p=<0.001); am(t= 1.103; p=<0.001); an(t= 0.652; p=0.026); ao(t= 1.403; p=<0.001); ap(t= 0.721; p=<0.001); aq(t= 0.682; p=0.014); ar(t= 1.401; p=<0.001); as(t= 1.083; p=<0.001); at(t= 1.338; p=<0.001); au(t= 1.005; p=<0.001); av(t=0.333;p=0.039)]

2.2. COMPARATIVA DEL RENDIMIENTO COGNITIVO DE PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS SEGÚN LA TIPOLOGÍA DE CONSUMO

En las tablas 12 y 13 se exponen los resultados de las comparaciones relativas al rendimiento cognitivo entre los subgrupos de pacientes según su tipología de consumo y los controles, covariando por edad, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias en el momento basal (tabla 12) y a los dos años (tabla 13).

En el momento basal, se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes según su tipología de consumo en varios subtests (ver tabla 12). El subgrupo CNI obtuvo mejores puntuaciones que el subgrupo CCC en los subtests dígitos directos ($p=0.024$) e inversos ($p=0.034$) y letras y números del WAIS-III ($p<0.001$), en el subtest recuerdo libre de palabras a corto plazo del TAVEC ($p=0.009$), en los subtests errores perseverativos ($p=0.039$) y respuestas de nivel conceptual del WCST ($p=0.008$) y en los dominios funciones ejecutivas ($p=0.008$) y puntaje cognitivo global ($p=0.050$). El subgrupo CCC mostró peores puntuaciones que el grupo PNCC en los subtests errores perseverativos ($p=0.029$) y respuestas de nivel conceptual del WCST ($p=0.050$), en el subtest número total de palabras del FAS ($p=0.020$) y en el dominio cognitivo funciones ejecutivas ($p=0.020$).

Por su parte, el subgrupo CAC reveló mejores puntuaciones que el subgrupo CCC en los subtests CPT tiempo de reacción ($p=0.050$) [donde su puntuación también fue superior que la obtenida por el subgrupo CNI ($p=0.015$) y por el grupo PNCC ($p=0.001$)], errores perseverativos ($p=0.010$) y respuestas de nivel conceptual del WCST ($p=0.014$). Sin embargo, obtuvo peores puntuaciones que el subgrupo CNI ($p=0.038$) y mejores que el subgrupo PNCC ($p=0.026$) en el subtest letras y números del WAIS-III. El subgrupo PNCC obtuvo peores puntuaciones que el

subgrupo CNI en los subtests dígitos directos del WAIS-III ($p=0.041$) y TMT-A ($p=0.048$).

A los dos años, el subgrupo CCC obtuvo puntuaciones significativamente más bajas que el subgrupo CAC en los subtests dígitos directos ($p=0.007$) e inversos del WAIS-III ($p=0.027$), en el subtest Stroop palabras ($p=0.018$), en el subtest categorías semánticas del FAS ($p=0.050$), en el dominio cognitivo atención ($p=0.014$) y en el puntaje cognitivo global ($p=0.034$). Asimismo, el subgrupo CCC obtuvo peores puntuaciones que el subgrupo PNCC en los subtests dígitos directos ($p=0.011$) e inversos del WAIS-III ($p=0.009$), en el subtest recuerdo libre de palabras a largo plazo del TAVEC ($p=0.041$), en los subtests número total de palabras ($p=0.036$) y de categorías semánticas del FAS ($p=0.022$), en el dominio memoria de trabajo ($p=0.048$) y puntaje cognitivo global ($p=0.026$). Por su parte, el subgrupo CAC consiguió mejores puntuaciones que el subgrupo PNCC en el subtest Stroop palabras ($p=0.012$) (ver tabla 13).

Tabla 12. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes, los PNCC y los controles en el momento basal

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc
N (%)	N=26 (10.4)	N=25 (10.1)	N=11 (4.4)	N=91 (36.5)	N=96 (38.6)	ANCOVA****	DMS****
Atención Media±DS	-1.23 (0.6)	-1.10 (0.9)	-1.09 (1.1)	-1.33 (0.8)	0.00 (0.6)	F=36.688; p=<0.001*	CS> CCC ^a , CAC ^b , CNI ^f , PNCC ^d
Dígitos directos	-1.32 (0.8)	-1.15 (0.8)	-0.40 (0.8)	-1.13 (1.2)	0.00 (1.0)	F=14.827; p=<0.001*	CS> CCC ^e , CAC ^f , PNCC ^g ; CNI>CCC ^h , PNCC ⁱ
TMT-A***	-1.75 (1.6)	-1.61 (1.8)	-0.88 (2.2)	-1.87 (1.5)	0.00 (1.0)	F=21.282; p=<0.001*	CS> CCC ^j , CAC ^k , PNCC ^l ; CNI> PNCC ^m
Stroop Palabras	-1.67 (0.8)	-1.23 (1.3)	-1.20 (1.3)	-1.43 (1.2)	0.00 (1.0)	F=20.568; p=<0.001*	CS> CCC ⁿ , CAC ^o , CNI ^p , PNCC ^q
Stroop Colores	-1.24 (0.8)	-1.51 (1.0)	-1.58 (1.1)	-1.42 (1.0)	0.00 (1.0)	F=25.842; p=<0.001*	CS> CCC ^r , CAC ^s , CNI ^t , PNCC ^u
CPT-Aciertos***	-0.48 (1.1)	-0.38 (1.7)	-1.12 (1.8)	-0.94 (1.6)	0.00 (1.0)	F=4.954; p=0.001*	CS>CNI ^v ; PNCC ^w
CPT-Tiempo de reacción***	-0.85 (1.4)	0.21 (1.1)	-1.39 (1.9)	-1.07 (1.4)	0.00 (1.0)	F=8.872; p=<0.001*	CS> CCC ^x , CNI ^y , PNCC ^z ; CAC> CCC ^{aa} , CNI ^{ab} ; PNCC ^{ac}
Memoria de trabajo Media±DS	-1.49 (0.7)	-1.49 (0.8)	-0.83 (1.2)	-1.20 (1.0)	0.00 (0.8)	F=21.868; p=<0.001*	CS> CCC ^{ad} , CAC ^{ae} , CNI ^{af} , PNCC ^{ag}
Dígitos inversos	-1.44 (0.8)	-1.00 (0.8)	-0.53 (1.1)	-0.95 (1.2)	0.00 (1.0)	F=11.016; p=<0.001*	CS> CCC ^{ah} , CAC ^{ai} , PNCC ^{aj} ; CNI> CCC ^{ak}
Letras y números	-1.53 (0.9)	-1.96 (1.1)	-1.14 (1.6)	-1.43 (1.1)	0.00 (1.0)	F=24.175; p=<0.001*	CS> CAC ^{al} , CNI ^{am} , PNCC ^{an} ; CNI>CCC ^{ao} , CAC ^{ap} ; CAC<PNCC ^{aq}
Aprendizaje y memoria Media±DS	-2.40 (0.8)	-2.03 (1.4)	-1.65 (1.5)	-1.98 (1.4)	-0.01 (0.8)	F=35.799; p=0.001*	CS> CCC ^{ar} , CAC ^{as} , CNI ^{at} , PNCC ^{au}
TAVEC ensayos 1-5***	-2.38 (1.1)	-2.07 (1.4)	-1.86 (1.5)	-1.93 (1.5)	0.00 (1.0)	F=26.567; p=<0.001*	CS> CCC ^{av} , CAC ^{aw} , CNI ^{ax} , PNCC ^{ay}
TAVEC RL-CP***	-2.95 (1.3)	-2.42 (1.7)	-1.37 (1.7)	-2.32 (1.5)	0.00 (1.0)	F=36.364; p=<0.001*	CS> CCC ^{az} , CAC ^{ba} , CNI ^{bb} , PNCC ^{bc} ; CCC< CNI ^{bd}
TAVEC RL-LP***	-2.54 (1.1)	-2.02 (1.6)	-1.96 (1.7)	-2.15 (1.6)	0.00 (1.0)	F=30.415; p=<0.001*	CS> CCC ^{be} , CAC ^{bf} , CNI ^{bg} , PNCC ^{bh}
TAVEC-Discriminabilidad***	-1.71 (1.3)	-1.59 (1.6)	-1.31 (1.9)	-1.52 (1.6)	0.00 (0.9)	F=14.470; p=<0.001*	CS> CCC ^{bi} , CAC ^{bj} , CNI ^{bk} , PNCC ^{bl}
Funciones ejecutivas Media±DS	-1.26 (0.7)	-0.91 (0.6)	-0.72 (1.0)	-0.91 (0.7)	0.00 (0.6)	F=27.607; p=<0.001*	CS> CCC ^{bm} , CAC ^{bn} , CNI ^{bo} , PNCC ^{bp} ; CCC< CNI ^{bq} , PNCC ^{br}
WCST-Errores perseverativos***	-2.51 (1.8)	-1.35 (1.7)	-1.23 (1.7)	-1.51 (1.6)	0.01 (1.0)	F=15.341; p=<0.001*	CS> CCC ^{bs} , CAC ^{bt} , CNI ^{bu} , PNCC ^{bv} ; CCC< CAC ^{bw} , CNI ^{bx} , PNCC ^{by}
WCST- Número de errores***	-1.33 (1.7)	-0.83 (1.3)	-0.90 (1.5)	-1.37 (1.5)	0.02 (1.0)	F=14.658; p=<0.001*	CS>CCC ^{bz} , CAC ^{ca} , CNI ^{cb} , PNCC ^{cc}
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-1.73 (1.6)	-0.60 (1.1)	-0.19 (1.0)	-1.16 (1.4)	0.00 (1.0)	F=12.437; p=<0.001*	CS>CCC ^{cd} , PNCC ^{ce} ; CCC< CAC ^{cf} , CNI ^{cg} , PNCC ^{ch}
Stroop Interferencia	-0.26 (1.2)	-0.78 (0.8)	-0.43 (0.7)	-0.48 (1.0)	0.00 (1.0)	F=4.200; p=0.003*	CS> CAC ^{ci} , PNCC ^{cj}
TMTB-TMTA/TMTA***	-0.15 (1.2)	-0.42 (1.2)	-0.53 (1.0)	-0.40 (1.6)	0.00 (1.0)	F=1.613; p=0.175	
Total palabras FAS***	-1.92 (1.3)	-1.42 (1.7)	-1.08 (2.0)	-1.11 (1.4)	0.00 (1.0)	F=11.613; p=<0.001*	CS> CCC ^{ck} , CAC ^{cl} , CNI ^{cm} , PNCC ^{cn} ; CCC< PNCC ^{co}
Total palabras COWAT***	-1.38 (0.7)	-1.60 (1.1)	-1.31 (1.4)	-1.28 (1.0)	0.00 (1.0)	F=22.132 p=<0.001*	CS> CCC ^{cp} , CAC ^{cq} , CNI ^{cr} , PNCC ^{cs}
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.47 (0.8)	-1.23 (1.7)	-1.22 (1.4)	-1.39 (0.8)	0.00 (0.6)	F=35.728; p=<0.001*	CS> CCC ^{ct} , CAC ^{cu} , CNI ^{cv} , PNCC ^{cw}
Global dominios Media±DS	-1.57 (0.4)	-1.35 (0.8)	-1.10 (1.1)	-1.34 (0.7)	0.01 (0.5)	F=54.274; p=<0.001*	CS> CCC ^{cx} , CAC ^{cy} , CNI ^{cz} , PNCC ^{da} ; CNI> CCC ^{db}

*Valor significación: p<0.05. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan el cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis tras el primer episodio, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. *** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias en el momento basal. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): ^a(t=1.363;p=<0.001); ^b(t=1.265;p=<0.001); ^c(t=1.129;p=<0.001); ^d(t=1.365;p=<0.001); ^e(t=1.341;p=<0.001); ^f(t=1.144;p=<0.001); ^g(t=1.186;p=<0.001); ^h(t=0.952;p=0.024); ⁱ(t=0.756;p=0.041); ^j(t=1.921; p=<0.001); ^k(t=1.811;p=<0.001); ^l(t=1.914;p=<0.001); ^m(t=0.989;p=0.048); ⁿ(t=1.643;p=<0.001); ^o(t=1.261;p=<0.001); ^p(t=1.185;p=0.002); ^q(t=1.427; p=<0.001); ^r(t=1.331;p=<0.001); ^s(t=1.630;p=<0.001); ^t(t=1.587;p=<0.001); ^u(t=1.450;p=<0.001); ^v(t=1.274;p=0.011); ^w(t=0.994;p=<0.001); ^x(t=1.054;p=0.014); ^y(t=1.538;p=0.001); ^z(t=1.131;p=<0.001); ^{aa}(t=0.925;p=0.050); ^{ab}(t=1.409;p=0.015); ^{ac}(t=1.001;p=0.001); ^{ad}(t=1.527;p=<0.001); ^{ae}(t=1.550;p=<0.001); ^{af}(t=0.331;p=0.013); ^{ag}(t=1.209;p=<0.001); ^{ah}(t=1.381;p=<0.001); ^{ai}(t=0.971;p=0.001); ^{aj}(t=0.954;p=<0.001); ^{ak}(t=0.905;p=0.034); ^{al}(t=2.125;p=<0.001); ^{am}(t=1.188;p=0.002); ^{an}(t=1.454;p=<0.001); ^{ao}(t=1.670;p=<0.001); ^{ap}(t=0.937;p=0.038); ^{aq}(t=0.671;p=0.026); ^{ar}(t=2.374;p=<0.001); ^{as}(t=1.978;p=<0.001); ^{at}(t=1.678;p=<0.001); ^{au}(t=1.952;p=<0.001); ^{av}(t=2.263;p=<0.001); ^{aw}(t=1.933;p=<0.001); ^{ax}(t=1.841;p=<0.001); ^{ay}(t=1.888;p=<0.001); ^{az}(t=2.944;p=<0.001); ^{ba}(t=2.387;p=<0.001); ^{bb}(t=1.455;p=0.004); ^{bc}(t=2.304;p=<0.001); ^{bd}(t=1.489;p=0.009); ^{be}(t=2.621;p=<0.001); ^{bf}(t=2.072;p=<0.001); ^{bg}(t=2.049;p=<0.001); ^{bh}(t=2.150;p=<0.001); ^{bi}(t=1.704;p=<0.001); ^{bj}(t=1.560;p=<0.001); ^{bk}(t=1.327;p=0.007); ^{bl}(t=1.524;p=<0.001); ^{bm}(t=1.341;p=<0.001); ^{bn}(t=0.977;p=<0.001); ^{bo}(t=0.765;p=0.001); ^{bp}(t=10.933;p=<0.001); ^{bq}(t=0.576;p=0.029); ^{br}(t=0.408;p=0.020); ^{bs}(t=2.304;p=<0.001); ^{bt}(t=1.136;p=0.005); ^{bu}(t=1.127;p=0.025); ^{bv}(t=1.473;p=<0.001); ^{bw}(t=1.168;p=0.010); ^{bx}(t=1.177;p=0.039); ^{by}(t=0.830;p=0.029); ^{bz}(t=1.726;p=<0.001); ^{ca}(t=1.203;p=0.002); ^{cb}(t=1.127;p=0.016); ^{cc}(t=1.465;p=<0.001); ^{cd}(t=1.956;p=<0.001); ^{ce}(t=1.174;p=<0.001); ^{cf}(t=1.173;p=0.014); ^{cg}(t=1.571;p=0.008); ^{ch}(t=0.783;p=0.050); ^{ci}(t=0.923;p=0.001); ^{cj}(t=0.523;p=0.001); ^{ck}(t=1.948;p=<0.001); ^{cl}(t=1.468;p=<0.001); ^{cm}(t=1.072;p=0.022); ^{cn}(t=1.126;p=<0.001); ^{co}(t=0.822;p=0.020); ^{cp}(t=1.576;p=<0.001); ^{cq}(t=1.768;p=<0.001); ^{cr}(t=1.431;p=<0.001); ^{cs}(t=1.314;p=<0.001); ^{ct}(t=1.561;p=<0.001); ^{cu}(t=1.364;p=<0.001); ^{cv}(t=1.241;p=<0.001); ^{cw}(t=1.415;p=<0.001); ^{cx}(t=1.623;p=<0.001); ^{cy}(t=1.420;p=<0.001); ^{cz}(t=1.125;p=<0.001); ^{da}(t=1.358;p=<0.001); ^{db}(t=0.498;p=0.050)]

Tabla 13. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes, los PNCC y los controles a los 2 años de seguimiento

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	CS**	Test	Post-hoc
N (%)	N=26 (10.4)	N=25 (10.1)	N=11 (4.4)	N=91 (36.5)	N=96 (38.6)	ANCOVA****	DMS****
Atención Media±DS	-1.24 (0.7)	-0.66 (0.6)	-1.23 (1.1)	-1.00 (0.8)	0.03 (0.6)	F=20.227; p=<0.001*	CS> CCC ^a , CAC ^b , CNI ^c , PNCC ^d ; CCC<CAC ^e
Dígitos directos	-1.60 (0.9)	-0.83 (1.1)	-0.96 (1.6)	-1.07 (1.0)	0.01 (1.0)	F=13.162; p=<0.001*	CS> CCC ^f , CAC ^g , CNI ^h , PNCC ⁱ ; CCC<CAC ^j , PNCC ^k
TMT-A***	-0.54 (0.8)	-0.84 (1.0)	-1.38 (1.3)	-1.09 (1.3)	0.09 (0.8)	F=10.367; p=<0.001*	CS> CCC ^l , CAC ^m , CNI ⁿ , PNCC ^o
Stroop Palabras	-1.54 (0.8)	-0.59 (1.0)	-1.48 (1.4)	-1.43 (1.3)	0.00 (0.9)	F=13.750; p=<0.001*	CS> CCC ^p , CNI ^q , PNCC ^r ; CAC> CCC ^s , PNCC ^t
Stroop Colores	-1.37 (0.9)	-1.33 (1.2)	-1.72 (1.0)	-1.28 (1.0)	-0.03 (1.0)	F=12.600; p=<0.001*	CS> CCC ^u , CAC ^v , CNI ^w , PNCC ^x
CPT-Aciertos***	-0.88 (1.8)	0.21 (0.7)	-0.05 (0.6)	0.04 (1.0)	-0.03 (1.0)	F=1.232; p=0.304	
CPT-Tiempo de reacción***	-1.27 (1.7)	-0.45 (1.7)	0.38 (0.1)	-0.28 (1.2)	-0.05 (1.0)	F=1.283; p=0.284	
Memoria de trabajo Media±DS	-1.33 (0.7)	-1.01 (0.6)	-1.20 (1.4)	-0.97 (0.9)	0.02 (0.8)	F=14.766; p=<0.001*	CS> CCC ^y , CAC ^z , CNI ^{aa} , PNCC ^{ab} ; CCC<PNCC ^{ac}
Dígitos inversos	-1.44 (0.9)	-0.75 (0.8)	-1.21 (1.5)	-0.73 (1.0)	0.04 (1.0)	F=8.706; p=<0.001*	CS> CCC ^{ad} , CAC ^{ae} , CNI ^{af} ; PNCC ^{ag} ; CCC<CAC ^{ah} , PNCC ^{ai}
Letras y números	-1.22 (0.7)	-1.27 (0.6)	-1.18 (1.5)	-1.21 (1.1)	0.00 (1.0)	F=13.160; p=<0.001*	CS> CCC ^{aj} , CAC ^{ak} , CNI ^{al} , PNCC ^{am}
Aprendizaje y memoria Media±DS	-1.85 (0.9)	-1.42 (1.2)	-1.04 (1.6)	-1.45 (1.2)	-0.04 (0.8)	F=17.996; p=<0.001*	CS> CCC ^{an} , CAC ^{ao} , PNCC ^{ap}
TAVEC ensayos 1-5***	-2.40 (1.1)	-1.85 (1.7)	-1.49 (2.0)	-1.82 (1.4)	-0.01 (1.0)	F=19.513; p=<0.001*	CS> CCC ^{aq} , CAC ^{ar} , CNI ^{as} , PNCC ^{at}
TAVEC RL-CP***	-2.42 (1.2)	-1.90 (1.6)	-1.20 (2.1)	-1.74 (1.7)	-0.07 (1.0)	F=14.337; p=<0.001*	CS> CCC ^{au} , CAC ^{av} , PNCC ^{aw}
TAVEC RL-LP***	-2.50 (1.3)	-1.86 (1.6)	-1.49 (2.2)	-1.93 (1.5)	-0.06 (1.0)	F=19.672; p=<0.001*	CS> CCC ^{ax} , CAC ^{ay} , CNI ^{az} , PNCC ^{ba} ; CCC<PNCC ^{bb}
TAVEC-Discriminabilidad***	-0.06 (0.3)	0.01 (0.3)	-0.05 (0.3)	-0.03 (1.0)	0.14 (0.7)	F=0.478; p=0.752	
Funciones ejecutivas Media±DS	-0.77 (0.6)	-0.64 (0.7)	-0.88 (0.8)	-0.53 (0.7)	0.06 (0.5)	F=10.214; p=<0.001*	CS> CCC ^{bc} , CAC ^{bd} , CNI ^{be} , PNCC ^{bf}
WCST-Errores perseverativos***	-1.75 (1.8)	-1.67 (1.8)	-1.42 (1.7)	-1.06 (1.2)	0.10 (0.9)	F=12.838; p=<0.001*	CS> CCC ^{bg} , CAC ^{bh} , CNI ^{bi} , PNCC ^{bj}
WCST- Número de errores***	-0.84 (1.2)	-0.69 (1.3)	-1.00 (1.4)	-1.05 (1.3)	0.14 (0.8)	F=8.870; p=<0.001*	CS>CCC ^{bk} , CAC ^{bl} , CNI ^{bm} , PNCC ^{bn}
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-0.64 (0.8)	-0.08 (1.2)	-0.26 (0.4)	-1.17 (1.3)	0.03 (0.9)	F=0.842; p=0.501	
Stroop Interferencia	-0.88 (1.0)	-0.32 (0.7)	-0.82 (0.7)	-0.11 (1.3)	0.08 (0.9)	F=1.818; p=0.129	
TMTB-TMTA/TMTA***	-1.19 (1.6)	-0.28 (1.3)	-0.22 (1.2)	-0.45 (1.5)	-0.05 (1.1)	F=1.995; p=0.099	
Total palabras FAS***	-1.70 (0.9)	-1.07 (1.1)	-1.46 (1.7)	-1.13 (1.0)	0.02 (1.0)	F=13.423; p=<0.001*	CS> CCC ^{bo} , CAC ^{bp} , CNI ^{bq} , PNCC ^{br} ; CCC<PNCC ^{bs}
Total palabras COWAT***	-1.44 (0.9)	-0.75 (0.8)	-1.21 (1.5)	-0.77 (1.0)	-0.02 (0.9)	F=8.149; p=<0.001*	CS> CCC ^{bt} , CAC ^{bu} , CNI ^{bv} , PNCC ^{bw} ; CCC<CAC ^{bx} , PNCC ^{by}
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.31 (0.5)	-0.86 (0.7)	-1.38 (1.1)	-1.13 (0.8)	0.03 (0.6)	F=23.269; p=<0.001*	CS> CCC ^{bz} , CAC ^{ca} , CNI ^{cb} , PNCC ^{cc}
Global dominios Media±DS	-1.30 (0.5)	-0.92 (0.6)	-0.96 (1.3)	-1.00 (0.6)	0.03 (0.5)	F=30.879; p=<0.001*	CS> CCC ^{cd} , CAC ^{ce} , CNI ^{cf} , PNCC ^{cg} ; CCC<CAC ^{ch} , PNCC ^{ci}

*Valor significación: p<0.05. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan el cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis tras el primer episodio, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. *** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias a los dos años de seguimiento. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [a(t=1.354;p=<0.001); b(t=0.716;p=0.001); c(t=1.255;p=<0.001); d(t=1.028;p=<0.001); e(t=0.638;p=0.014); f(t=1.915;p=<0.001); g(t=0.886;p=0.004); h(t=1.103;p=0.024); i(t=1.059;p=<0.001); j(t=1.029;p=0.007); k(t=0.856;p=0.011); l(t=0.791;p=0.016); m(t=1.100;p=0.001); n(t=1.614;p=0.001); o(t=1.144;p=<0.001); p(t=1.509;p=<0.001); q(t=1.431;p=0.006); r(t=1.415;p=<0.001); s(t=0.960;p=0.018); t(t=0.866;p=0.012); u(t=1.237;p=<0.001); v(t=1.165;p=<0.001); w(t=1.513;p=0.002); x(t=1.239;p=<0.001); y(t=1.506;p=<0.001); z(t=1.050;p=<0.001); aa(t=1.253;p=0.002); ab(t=0.960;p=<0.001); ac(t=0.546;p=0.048); ad(t=1.622;p=<0.001); ae(t=0.786;p=0.011); af(t=1.292;p=0.009); ag(t=0.745;p=<0.001); ah(t=0.836;p=0.027); ai(t=0.877;p=0.009); aj(t=1.390;p=<0.001); ak(t=1.314;p=<0.001); al(t=1.215;p=0.011); am(t=1.175;p=<0.001); an(t=1.898;p=<0.001); ao(t=1.398;p=<0.001); ap(t=1.390;p=<0.001); aq(t=2.460;p=<0.001); ar(t=1.864;p=<0.001); as(t=1.524;p=0.024); at(t=1.819;p=<0.001); au(t=2.388;p=<0.001); av(t=1.823;p=<0.001); aw(t=1.661;p=<0.001); ax(t=2.742;p=<0.001); ay(t=1.860;p=<0.001); az(t=1.468;p=0.037); ba(t=1.849;p=<0.001); bb(t=0.894;p=0.041); bc(t=0.844;p=<0.001); bd(t=0.719;p=<0.001); be(t=0.960;p=0.001); bf(t=0.610;p=<0.001); bg(t=2.029;p=<0.001); bh(t=1.968;p=<0.001); bi(t=1.772;p=0.004); bj(t=1.244;p=<0.001); bk(t=1.060;p=0.003); bl(t=0.878;p=0.010); bm(t=1.159;p=0.031); bn(t=1.228;p=<0.001); bo(t=1.826;p=<0.001); bp(t=1.135;p=<0.001); bq(t=1.571;p=0.002); br(t=1.091;p=<0.001); bs(t=0.735;p=0.036); bt(t=1.464;p=<0.001); bu(t=0.758;p=0.010); bv(t=1.254;p=0.008); bw(t=0.708;p=<0.001); bx(t=0.706;p=0.050); by(t=0.755;p=0.022); bz(t=1.367;p=<0.001); ca(t=0.909;p=<0.001); cb(t=1.394;p=<0.001); cc(t=1.138;p=<0.001); cd(t=1.430;p=<0.001); ce(t=0.980;p=<0.001); cf(t=1.013;p=<0.001); cg(t=0.997;p=0.001); ch(t=0.450;p=0.034); ci(t=0.417;p=0.026)]

En las tablas 14 y 15 se muestran los resultados del rendimiento cognitivo en los subgrupos de pacientes según su tipología de consumo, introduciendo como covariables la edad, la dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina, los síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS y el consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias tanto en el momento basal (tabla 14) como a los dos años (tabla 15). En el momento basal, se observó una tendencia hacia la significación en el subtest letras y números del WAIS-III ($F=2.619$; $p=0.054$), donde el subgrupo CAC obtuvo mejores puntuaciones que el subgrupo CNI ($p=0.032$) y que el subgrupo PNCC ($p=0.010$). A los dos años no se observó ninguna diferencia significativa entre los subgrupos de pacientes consumidores según la tipología de consumo de cannabis.

Tabla 14. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes y los PNCC covariadas por edad, síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, dosis de medicación transformadas en equivalentes de clorpromazina y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en el momento basal

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	Test*	Post-hoc
N (%)	N=26 (19.5)	N=25 (18.6)	N=11 (8.2)	N=91 (53.7)	ANCOVA****	DMS****
Atención Media±DS	-1.23 (0.6)	-1.10 (0.9)	-1.09 (1.1)	-1.33 (0.8)	F=0.310; p=0.818	
Dígitos directos	-1.32 (0.8)	-1.15 (0.8)	-0.40 (0.8)	-1.13 (1.2)	F=1.668; p=0.178	
TMT-A***	-1.75 (1.6)	-1.61 (1.8)	-0.88 (2.2)	-1.87 (1.5)	F=0.398; p=0.755	
Stroop Palabras	-1.67 (0.8)	-1.23 (1.3)	-1.20 (1.3)	-1.43 (1.2)	F=0.618; p=0.605	
Stroop Colores	-1.24 (0.8)	-1.51 (1.0)	-1.58 (1.1)	-1.42 (1.0)	F=0.820; p=0.486	
CPT-Aciertos***	-0.48 (1.1)	-0.38 (1.7)	-1.12 (1.8)	-0.94 (1.6)	F=0.016; p=0.997	
CPT-Tiempo de reacción***	-0.85 (1.4)	0.21 (1.1)	-1.39 (1.9)	-1.07 (1.4)	F=1.323; p=0.272	
Memoria de trabajo Media±DS	-1.49 (0.7)	-1.49 (0.8)	-0.83 (1.2)	-1.20 (1.0)	F=1.402; p=0.246	
Dígitos inversos	-1.44 (0.8)	-1.00 (0.8)	-0.53 (1.1)	-0.95 (1.2)	F=0.892; p=0.448	
Letras y números	-1.53 (0.9)	-1.96 (1.1)	-1.14 (1.6)	-1.43 (1.1)	F=2.619; p=0.054	CAC< CNI ^a ; PNCC ^b
Aprendizaje y memoria Media±DS	-2.40 (0.8)	-2.03 (1.4)	-1.65 (1.5)	-1.98 (1.4)	F=0.650; p=0.585	
TAVEC ensayos 1-5***	-2.38 (1.1)	-2.07 (1.4)	-1.86 (1.5)	-1.93 (1.5)	F=0.243; p=0.866	
TAVEC RL-CP***	-2.95 (1.3)	-2.42 (1.7)	-1.37 (1.7)	-2.32 (1.5)	F=1.357; p=0.260	
TAVEC RL-LP***	-2.54 (1.1)	-2.02 (1.6)	-1.96 (1.7)	-2.15 (1.6)	F=0.371; p=0.774	
TAVEC-Discriminabilidad***	-1.71 (1.3)	-1.59 (1.6)	-1.31 (1.9)	-1.52 (1.6)	F=0.326; p=0.807	
Funciones ejecutivas Media±DS	-1.26 (0.7)	-0.91 (0.6)	-0.72 (1.0)	-0.91 (0.7)	F=1.765; p=0.158	
WCST-Errores perseverativos***	-2.51 (1.8)	-1.35 (1.7)	-1.23 (1.7)	-1.51 (1.6)	F=2.294; p=0.082	
WCST- Número de errores***	-1.33 (1.7)	-0.83 (1.3)	-0.90 (1.5)	-1.37 (1.5)	F=0.477; p=0.699	
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-1.73 (1.6)	-0.60 (1.1)	-0.19 (1.0)	-1.16 (1.4)	F=2.494; p=0.065	
Stroop Interferencia	-0.26 (1.2)	-0.78 (0.8)	-0.43 (0.7)	-0.48 (1.0)	F=0.899; p=0.444	
TMTB-TMTA/TMTA***	-0.15 (1.2)	-0.42 (1.2)	-0.53 (1.0)	-0.40 (1.6)	F=0.107; p=0.956	
Total palabras FAS***	-1.92 (1.3)	-1.42 (1.7)	-1.08 (2.0)	-1.11 (1.4)	F=1.210; p=0.310	
Total palabras COWAT***	-1.38 (0.7)	-1.60 (1.1)	-1.31 (1.4)	-1.28 (1.0)	F=1.277; p=0.286	
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.47 (0.8)	-1.23 (1.7)	-1.22 (1.4)	-1.39 (0.8)	F=0.153; p=0.928	
Global dominios Media±DS	-1.57 (0.4)	-1.35 (0.8)	-1.10 (1.1)	-1.34 (0.7)	F=0.927; p=0.430	

*Valor significación: p<0.05. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan el cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis tras el primer episodio, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. *** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina en basal, síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS basal, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias en el momento basal. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [^a(t=1.060;p=0.032); ^b(t=0.849;p=0.010)]

Tabla 15. Puntuaciones z obtenidas en las pruebas neuropsicológicas según la tipología de consumo de los pacientes y los PNCC covariadas por edad, síntomas negativos de la PANSS, dosis de medicación transformada en equivalentes de clorpromazina y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas a los dos años de seguimiento

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	Test
N (%)	N=26 (19.5)	N=25 (18.6)	N=11 (8.2)	N=91 (53.7)	ANCOVA****
Atención Media±DS	-1.24 (0.7)	-0.66 (0.6)	-1.23 (1.1)	-1.00 (0.8)	F=0.719; p=0.544
Dígitos directos	-1.60 (0.9)	-0.83 (1.1)	-0.96 (1.6)	-1.07 (1.0)	F=2.045; p=0.116
TMT-A***	-0.54 (0.8)	-0.84 (1.0)	-1.38 (1.3)	-1.09 (1.3)	F=0.864; p=0.464
Stroop Palabras	-1.54 (0.8)	-0.59 (1.0)	-1.48 (1.4)	-1.43 (1.3)	F=0.873; p=0.460
Stroop Colores	-1.37 (0.9)	-1.33 (1.2)	-1.72 (1.0)	-1.28 (1.0)	F=0.425; p=0.736
CPT-Aciertos***	-0.88 (1.8)	0.21 (0.7)	-0.05 (0.6)	0.04 (1.0)	F=0.841; p=0.478
CPT-Tiempo de reacción***	-1.27 (1.7)	-0.45 (1.7)	0.38 (0.1)	-0.28 (1.2)	F=0.911; p=0.443
Memoria de trabajo Media±DS	-1.33 (0.7)	-1.01 (0.6)	-1.20 (1.4)	-0.97 (0.9)	F=0.756; p=0.523
Dígitos inversos	-1.44 (0.9)	-0.75 (0.8)	-1.21 (1.5)	-0.73 (1.0)	F=1.186; p=0.322
Letras y números	-1.22 (0.7)	-1.27 (0.6)	-1.18 (1.5)	-1.21 (1.1)	F=0.194; p=0.900
Aprendizaje y memoria Media±DS	-1.85 (0.9)	-1.42 (1.2)	-1.04 (1.6)	-1.45 (1.2)	F=0.918; p=0.437
TAVEC ensayos 1-5***	-2.40 (1.1)	-1.85 (1.7)	-1.49 (2.0)	-1.82 (1.4)	F=0.556; p=0.646
TAVEC RL-CP***	-2.42 (1.2)	-1.90 (1.6)	-1.20 (2.1)	-1.74 (1.7)	F=0.832; p=0.481
TAVEC RL-LP***	-2.50 (1.3)	-1.86 (1.6)	-1.49 (2.2)	-1.93 (1.5)	F=1.253; p=0.298
TAVEC-Discriminabilidad***	-0.06 (0.3)	0.01 (0.3)	-0.05 (0.3)	-0.03 (1.0)	F=0.331; p=0.803
Funciones ejecutivas Media±DS	-0.77 (0.6)	-0.64 (0.7)	-0.88 (0.8)	-0.53 (0.7)	F=0.243; p=0.866
WCST-Errores perseverativos***	-1.75 (1.8)	-1.67 (1.8)	-1.42 (1.7)	-1.06 (1.2)	F=0.372; p=0.773
WCST- Número de errores***	-0.84 (1.2)	-0.69 (1.3)	-1.00 (1.4)	-1.05 (1.3)	F=0.721; p=0.543
WCST-Respuestas nivel conceptual***	-0.64 (0.8)	-0.08 (1.2)	-0.26 (0.4)	-1.17 (1.3)	F=0.723; p=0.542
Stroop Interferencia	-0.88 (1.0)	-0.32 (0.7)	-0.82 (0.7)	-0.11 (1.3)	F=2.339; p=0.081
TMTB-TMTA/TMTA***	-1.19 (1.6)	-0.28 (1.3)	-0.22 (1.2)	-0.45 (1.5)	F=1.533; p=0.214
Total palabras FAS***	-1.70 (0.9)	-1.07 (1.1)	-1.46 (1.7)	-1.13 (1.0)	F=0.946; p=0.424
Total palabras COWAT***	-1.44 (0.9)	-0.75 (0.8)	-1.21 (1.5)	-0.77 (1.0)	F=0.625; p=0.602
Velocidad de procesamiento Media±DS	-1.31 (0.5)	-0.86 (0.7)	-1.38 (1.1)	-1.13 (0.8)	F=0.319; p=0.812
Global dominios Media±DS	-1.30 (0.5)	-0.92 (0.6)	-0.96 (1.3)	-1.00 (0.6)	F=1.082; p=0.363

*Valor significación: $p < 0.05$. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan el cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis tras el primer episodio, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. *** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis ANCOVA: edad, dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina en basal acumulada a los dos años, síntomas negativos de la PANSS a los dos años, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias a los dos años de seguimiento

Las figuras 16 y 17 representan el perfil cognitivo general de todos los subgrupos de pacientes y de los controles atendiendo a los dominios cognitivos, tanto en el momento basal como a los dos años. En las figuras 18 y 19 se representa el perfil de rendimiento en cada uno de los subtests para los 5 grupos de comparación.

En la figura 16 se observa que los pacientes obtienen puntuaciones por debajo de la media del grupo control independientemente del patrón de consumo de cannabis, siendo el subgrupo de pacientes CCC el que obtiene las puntuaciones medias más bajas en todos los dominios cognitivos el grupo de pacientes CNI que a lo largo de los dos años siguientes va a iniciar el consumo de cannabis quien obtiene las más altas.

A los dos años (figura 17) los pacientes siguen obteniendo puntuaciones más bajas en todos los dominios cognitivos evaluados, con respecto a los sujetos controles, pero el perfil cognitivo de los subgrupos de pacientes varía con el paso del tiempo (a los dos años de seguimiento). Mientras que el subgrupo CCC es el que obtiene puntuaciones medias más bajas en los dominios cognitivos atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y en el puntaje cognitivo global, el grupo de consumidores de nuevo inicio a los dos años (CNI) obtiene puntuaciones medias más bajas en las funciones de velocidad de procesamiento y función ejecutiva. Por el contrario, la puntuación media en el dominio aprendizaje y memoria es más elevada en el subgrupo CNI. Por su parte, el subgrupo que abandonó el consumo de cannabis a los dos años mostró las puntuaciones medias más elevadas en los dominios atención, velocidad de procesamiento y puntaje cognitivo global.

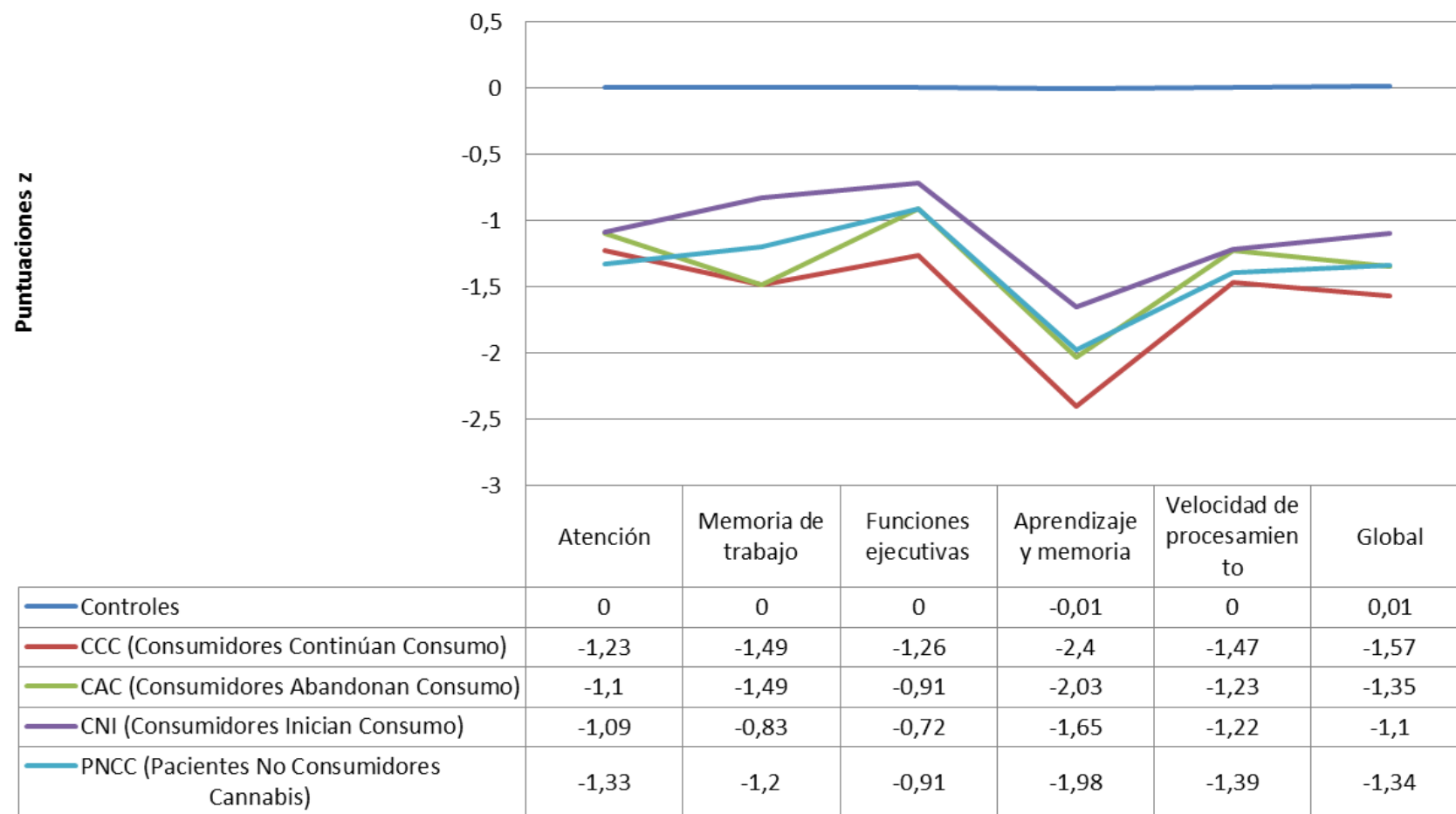


Figura 16. Perfil cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo en el momento basal

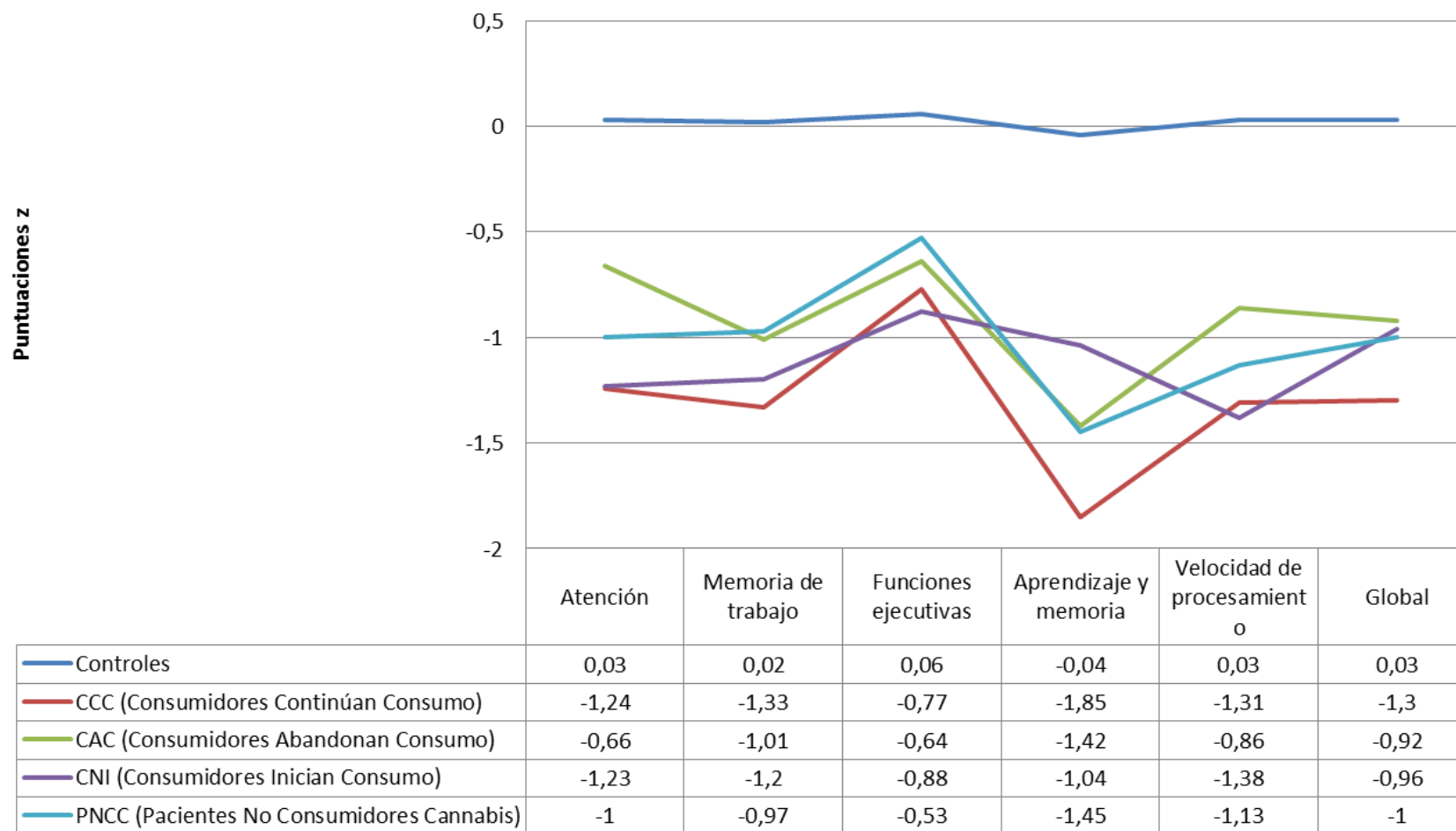
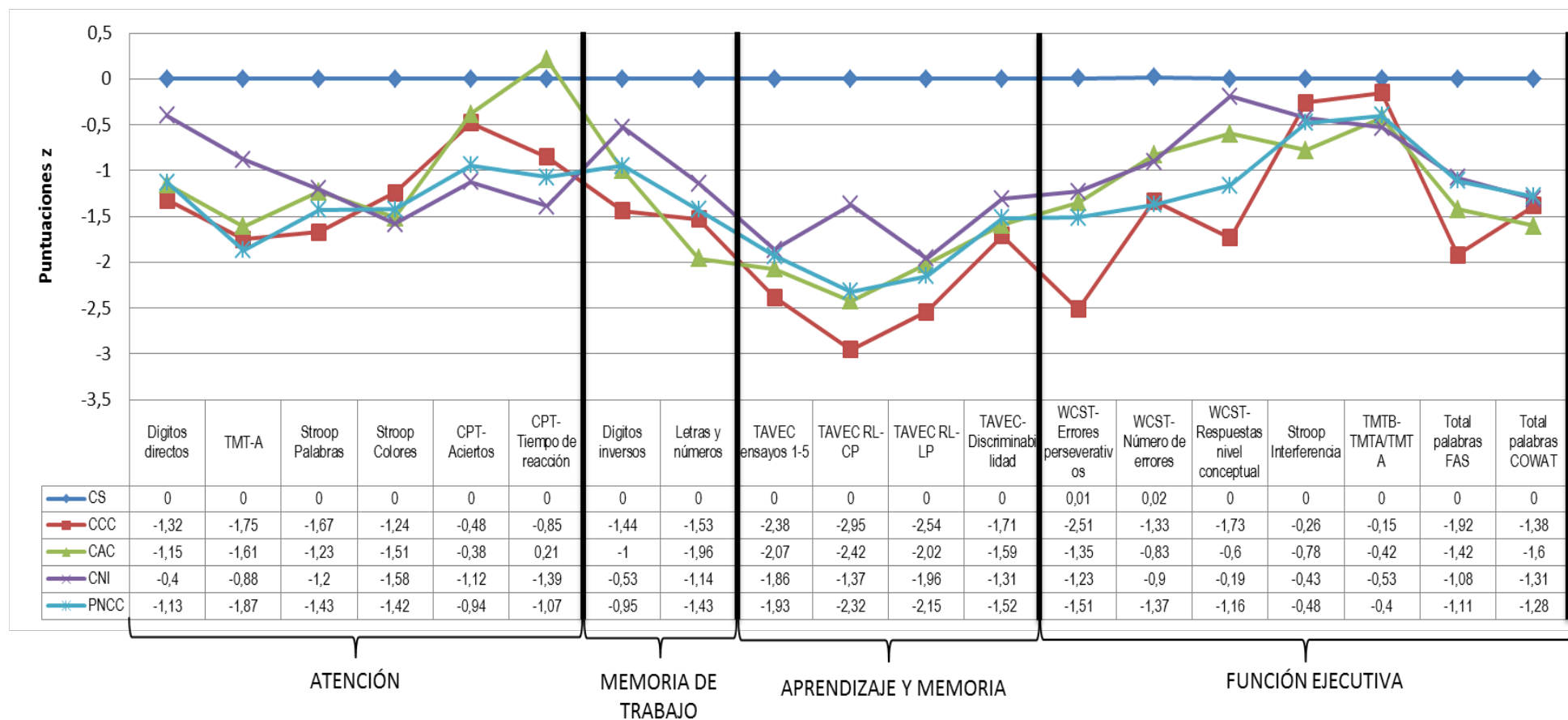
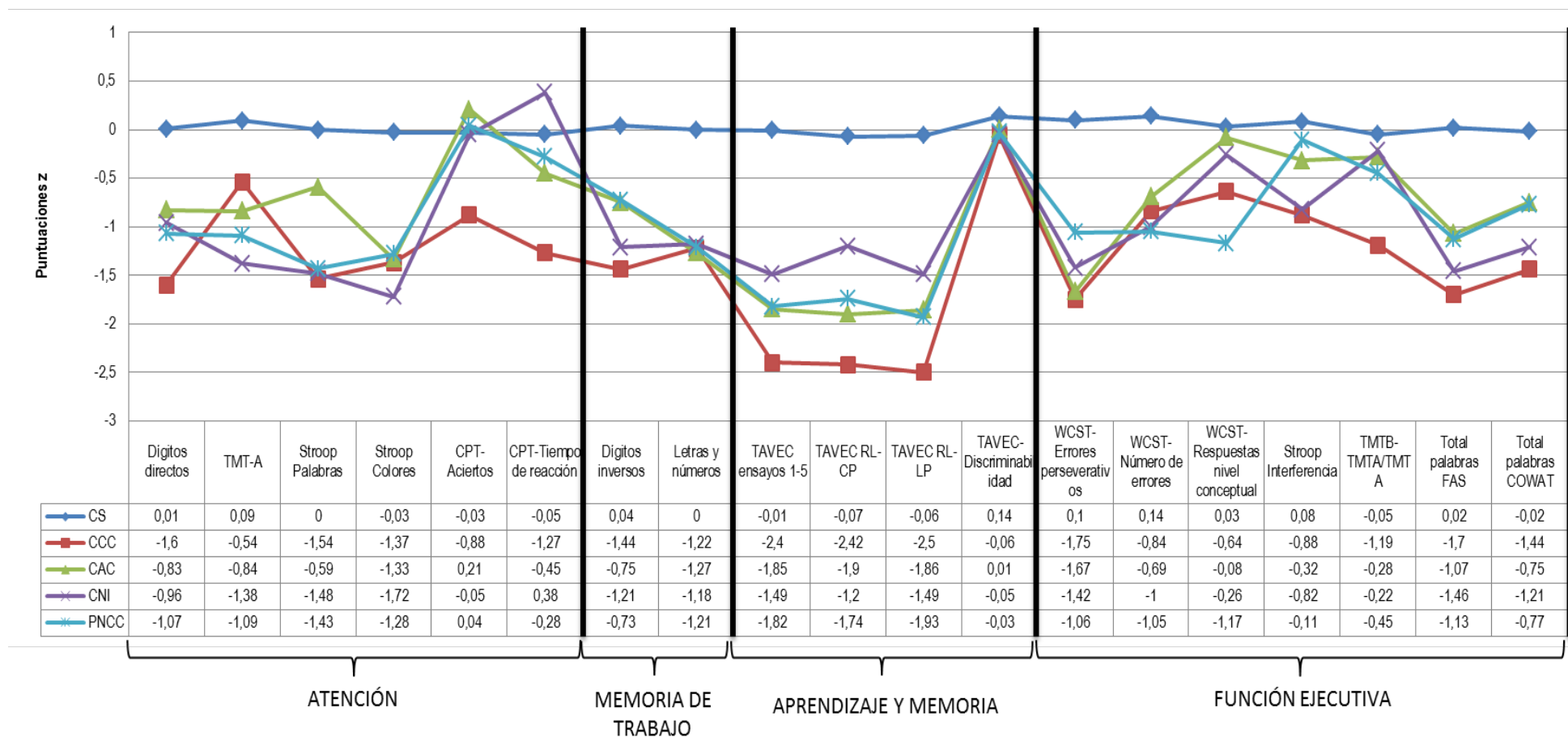


Figura 17. Perfil cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo a los 2 años de seguimiento



*El dominio VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO incluye los subtests TMT-A, Stroop palabras y colores, CPT-Tiempo de reacción y Total palabras FAS

Figura 18. Funcionamiento cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo en el momento basal



*El dominio VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO incluye los subtests TMT-A, Stroop palabras y colores, CPT-Tiempo de reacción y Total palabras

Figura 19. Funcionamiento cognitivo de pacientes y controles en función del patrón de consumo a los dos años de seguimiento

3. TRAYECTORIAS DE RENDIMIENTO COGNITIVO Y CONSUMO DE CANNABIS

A continuación se presentan los análisis de modelos mixtos que representan el cambio en el rendimiento cognitivo a lo largo de los dos años de seguimiento en los pacientes según la presencia o ausencia de consumo de cannabis y según su tipología de consumo, así como también la magnitud del efecto de las diferencias encontradas en el rendimiento cognitivo entre los grupos de pacientes y los controles.

3.1. COMPARATIVA DE LA TRAYECTORIA EN PACIENTES CONSUMIDORES Y NO CONSUMIDORES

Los resultados del análisis de modelos mixtos entre los grupos PCC y PNCC demostraron una interacción significativa en el subtest tiempo de respuesta del CPT en el modelo no ajustado por covariables ($F=5.57$; $p=0.021$). Sin embargo, en el modelo ajustado por las covariables edad, cambio en las puntuaciones de la PANSS síntomas positivos, negativos y general, tabaco, alcohol y otras drogas y dosis de clorpromazina, se observó una tendencia hacia la significación ($F=3.44$; $p=0.069$) (ver tabla 16). Los efectos fijos “grupo” y “tiempo” no resultaron significativos en esta variable. No se encontraron diferencias significativas en el cambio de puntuaciones relativas a los dominios cognitivos desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento.

Tabla 16. Puntuaciones de cambio en el rendimiento cognitivo de la muestra de pacientes desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento

	PCC**	PNCC**	Test*
N (%)	N=37 (20.4)	N=72 (39.8)	Mix model (F) ****
Atención Media±DS	-0.05	0.39	F=0.94; p=0.335
Dígitos directos	-0.28	0.04	F=0.50; p=0.481
TMT-A***	0.94	0.72	F=0.03; p=0.869
Stroop Palabras	0.03	0.14	F=0.66; p=0.418
Stroop Colores	-0.06	0.13	F=0.07; p=0.799
CPT-Aciertos***	-0.29	1.07	F=1.79; p=0.187
CPT-Tiempo de reacción***	-0.63	0.81	F=3.44; p=0.069
Memoria de trabajo Media±DS	0.08	0.17	F=0.02; p=0.875
Dígitos inversos	-0.25	0.16	F=0.13; p=0.721
Letras y números	0.42	0.16	F=0.29; p=0.594
Aprendizaje y memoria Media±DS	0.45	0.47	F=0.06; p=0.807
TAVEC ensayos 1-5***	-0.03	0.01	F=0.18; p=0.669
TAVEC RL-CP***	0.34	0.44	F=1.23; p=0.271
TAVEC RL-LP***	-0.11	0.20	F=0.29; p=0.594
TAVEC-Discriminabilidad***	1.57	1.24	F=0.24; p=0.628
Funciones ejecutivas Media±DS	0.28	0.29	F=0.01; p=0.943
WCST-Errores perseverativos***	0.37	0.10	F=0.20; p=0.660
WCST- Número de errores***	0.16	0.42	F=0.09; p=0.762
WCST-Respuestas nivel conceptual***	0.54	0.93	F=0.54; p=0.466
Stroop Interferencia	-0.41	0.32	F=0.55; p=0.460
TMTB-TMTA/TMTA***	-0.73	0.07	F=1.08; p=0.302
Total palabras FAS***	-0.04	-0.07	F=0.73; p=0.397
Total palabras COWAT***	0.07	0.49	F=0.83; p=0.364
Velocidad de procesamiento Media±DS	0.04	0.28	F=0.25; p=0.621
Global dominios Media±DS	0.20	0.31	F=0.08; p=0.776

*Valor significación: p<0.05. **PCC: Pacientes consumidores de cannabis, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis.

*** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis de modelos mixtos: edad, dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina, puntuación del cambio en síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, y consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias

La figura 20 representa gráficamente la tendencia hacia una trayectoria de cambio significativa de las puntuaciones obtenidas en el subtest tiempo de respuesta del CPT en los PCC y PNCC a los dos años de seguimiento, con un tamaño del efecto $d' = 0.61$.

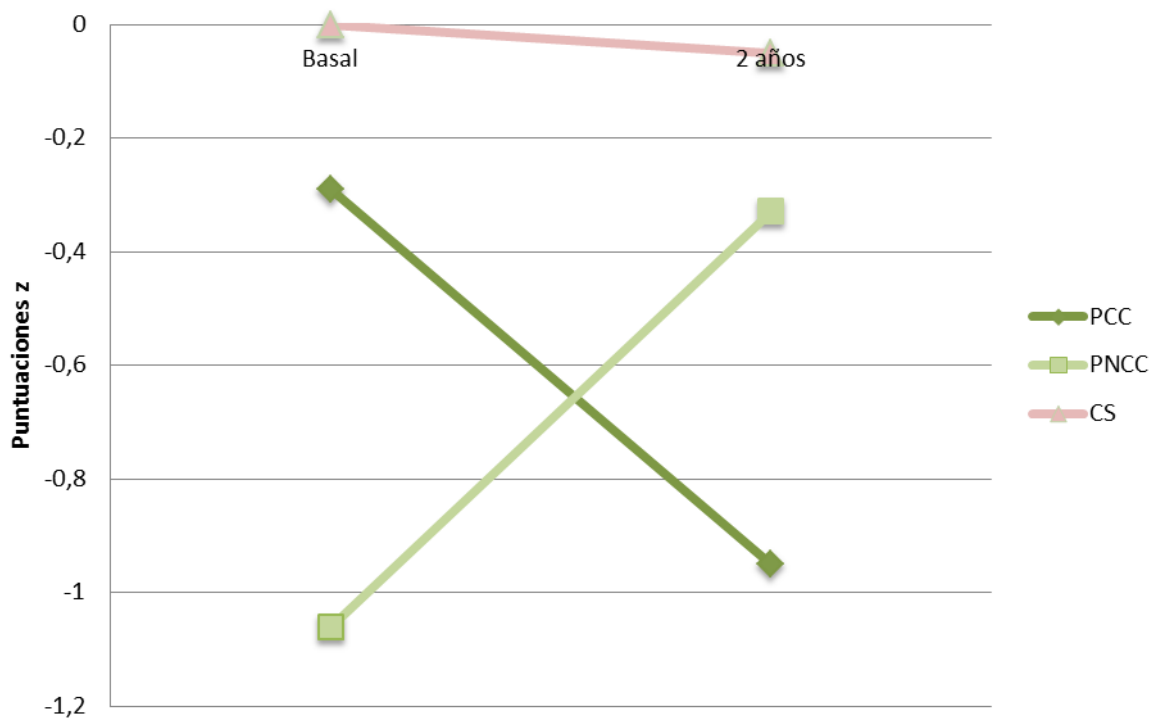


Figura 20. Trayectoria de cambio basal-2 años en el subtest tiempo de respuesta del CPT entre PCC y PNCC

En lo que concierne a la diferencia en la magnitud del cambio entre los subgrupos de pacientes con respecto de los controles, las diferencias entre la magnitud de cambio de los PCC vs. CS y los PNCC vs. CS no fueron significativas ($z = 0.520$; $p = 0.301$).

3.1.1. COMPARATIVA DE LA TRAYECTORIA COGNITIVA EN PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS SEGÚN LA TIPOLOGÍA DE CONSUMO

El análisis de modelos mixtos realizado en los subgrupos de pacientes (modelo ajustado por covariables) demostró la presencia de un efecto de interacción tiempo x grupo en el subtest respuestas de nivel conceptual del WCST ($F_3 = 4.39$; $p = 0.012$), donde las puntuaciones del subgrupo CCC cambiaron significativamente hacia puntuaciones

más positivas que las puntuaciones del subgrupo CAC ($t=1.777$; $p=0.013$; $d'=0.72$) y tendieron a cambiar más hacia mejores puntuaciones que el cambio experimentado por el subgrupo PNCC ($t=1.210$; $p=0.063$; $d'=0.29$). Además, se reveló un efecto de interacción tiempo x grupo en la puntuación derivada del TMT-B (TMT-B-TMT-A/TMT-A) ($F_3= 3.87$; $p=0.019$), donde las puntuaciones del subgrupo CCC cambiaron significativamente más hacia puntuaciones negativas que el cambio en las puntuaciones experimentado por el subgrupo CAC ($t=1.569$; $p=0.047$; $d'=0.94$) y tendieron a cambiar más y hacia peores resultados con respecto del grupo CNI ($t=1.779$; $p=0.083$; $d'=1.48$). Por último, se observó un efecto de interacción tiempo x grupo en el subtest Stroop colores ($F_3= 6.94$; $p=0.001$, $d'= 0.55$) sin resultados significativos en los análisis post-hoc entre los 4 grupos de pacientes (ver tabla 17).

Tabla 17. Puntuaciones de cambio en el rendimiento cognitivo de los pacientes según la tipología de consumo desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento

	CCC**	CAC**	CNI**	PNCC**	Test	Post-hoc
N (%)	N=26 (19.5)	N=25 (18.6)	N=11 (8.2)	N=91 (53.7)	Mix Model (F)	DMS****
Atención Media±DS	-0.01	0.44	-0.14	0.33	F=0.76; p=0.534	
Dígitos directos	-0.28	0.32	-0.56	0.06	F=1.27; p=0.304	--
TMT-A***	1.21	0.77	-0.50	0.78	F=1.45; p=0.259	
Stroop Palabras	0.13	0.64	-0.28	0	F=0.26; p=0.849	
Stroop Colores	-0.13	0.18	-0.14	0.14	F=6.94; p=0.001*	
CPT-Aciertos***	-0.40	0.59	1.07	0.98	F=1.17; p=0.380	
CPT-Tiempo de reacción***	-0.42	-0.66	1.01	0.79	F=2.84; p=0.111	
Memoria de trabajo Media±DS	0.16	0.48	-0.37	0.23	F=0.80; p=0.507	
Dígitos inversos	0	0.25	-0.68	0.22	F=0.54; p=0.660	--
Letras y números	0.31	0.69	-0.04	0.22	F=0.72; p=0.552	
Aprendizaje y memoria Media±DS	0.55	0.61	0.61	0.53	F=0.06; p=0.981	
TAVEC ensayos 1-5***	-0.02	0.22	0.37	0.11	F=0.25; p=0.863	
TAVEC RL-CP***	0.53	0.52	0.17	0.58	F=0.62; p=0.616	
TAVEC RL-LP***	0.04	0.16	0.47	0.22	F=0.45; p=0.719	
TAVEC-Discriminabilidad***	1.65	1.6	1.26	1.49	F=0.86; p=0.471	
Funciones ejecutivas Media±DS	0.49	0.27	-0.16	0.38	F=0.59; p=0.626	
WCST-Errores perseverativos***	0.76	0.32	-0.19	0.45	F=2.32; p=0.103	CCC>CAC ^a , PNCC ^b ; CCC<CAC ^c , CNI ^d
WCST- Número de errores***	0.49	0.14	-0.10	0.32	F=0.92; p=0.453	
WCST-Respuestas nivel conceptual***	1.09	0.52	-0.07	-0.01	F=4.39; p=0.012*	
Stroop Interferencia	-0.62	0.46	-0.39	0.37	F=1.92; p=0.160	
TMTB-TMTA/TMTA***	-1.04	0.14	0.31	-0.05	F=3.87; p=0.019*	
Total palabras FAS***	0.22	0.35	-0.38	-0.02	F=0.87; p=0.490	
Total palabras COWAT***	-0.06	0.85	0.10	0.51	F=2.24; p=0.121	
Velocidad de procesamiento Media±DS	0.16	0.37	-0.16	0.26	F=0.13; p=0.938	
Global dominios Media±DS	0.27	0.43	0.14	0.34	F=0.05; p=0.983	

*Valor significación: $p < 0.05$. **CCC: Pacientes consumidores continuados de cannabis, CAC: Pacientes que abandonan el cannabis, CNI: Pacientes que inician el consumo de cannabis tras el primer episodio, PNCC: Pacientes no consumidores de cannabis, CS: Controles sanos. *** Test de trazado (TMT-A), Puntuación derivada del test de trazado B y A (TMTB-TMTA/TMTA), Test de ejecución continua (CPT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test de tarjetas de Wisconsin (WCST), Test de fluidez verbal (FAS), Asociación controlada de palabras (COWAT). **** Covariables utilizadas en el análisis de modelos mixtos: edad, dosis de medicación antipsicótica transformada en equivalentes de clorpromazina, puntuación de cambio en síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias. Tests post-hoc Diferencia Mínima Significativa (DMS): [a (t=1.777; p=0.013); b (t=1.210; p=0.063); c (t=1.569; p=0.047); d (t=1.779; p=0.083)]

La figura 21 representa las trayectorias de cambio cognitivo significativas desde el momento basal hasta los dos años según el modelo controlado por covariables en los cuatro subgrupos de pacientes (según la tipología de consumo de cannabis) y de los controles.

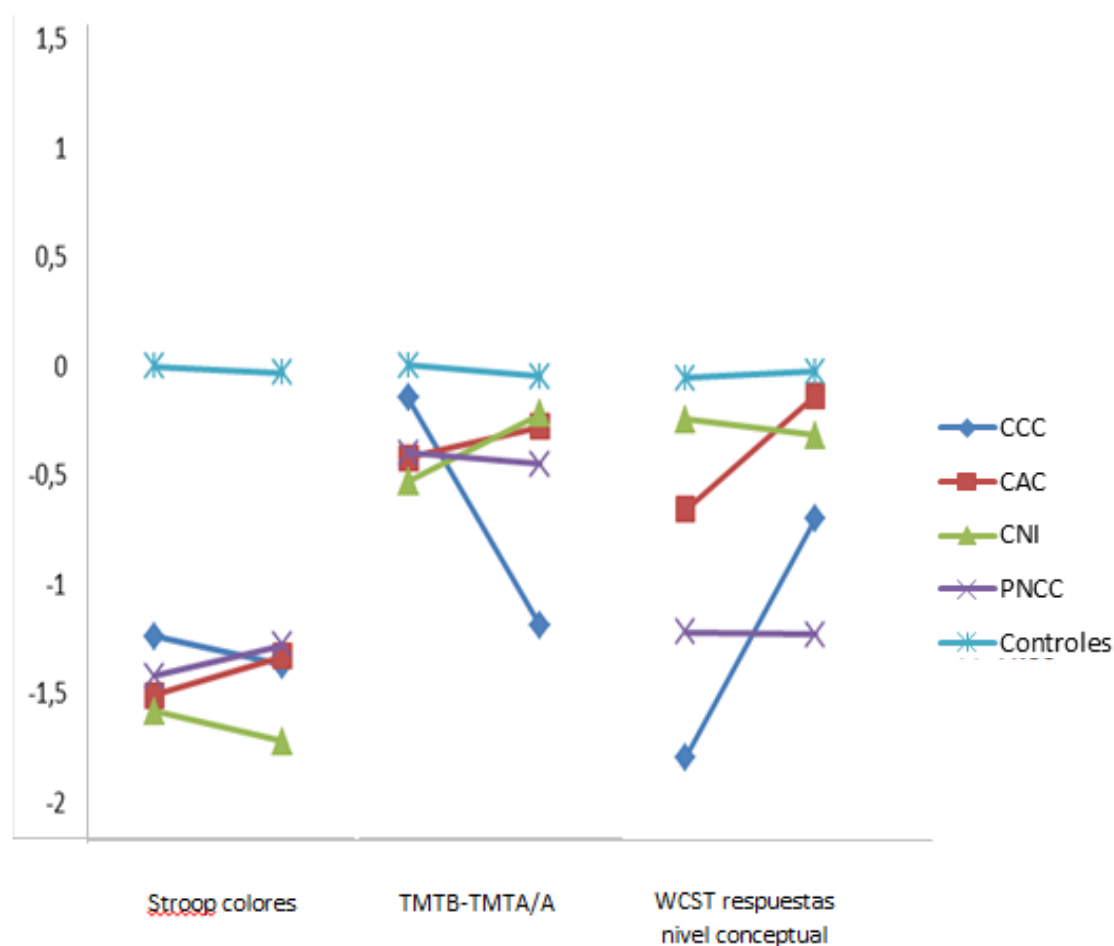


Figura 21. Trayectoria de cambio basal-2 años de procesos cognitivos específicos en pacientes según la tipología de consumo y controles

La diferencia en la magnitud del cambio experimentado por los subgrupos CCC vs. CS y CAC vs. CS en el subtest respuestas conceptuales del WCST fue significativo ($z=-2.00$; $p=0.045$), mientras que

la diferencia entre las magnitudes de cambio de los subgrupos CCC vs. CS y PNCC vs. CS no fue significativa ($z=-0.19$; $p=0.849$).

En el subtest TMT-B-TMT-A/TMT-A, la diferencia entre la magnitud del cambio del subgrupo CCC vs. CS y del subgrupo CAC vs. CS fue significativa ($z=-3.11$; $p=0.002$), así como también se observó significación al calcular la diferencia entre la magnitud del cambio de los subgrupos CCC vs. CS y CNI vs. CS ($z=-3.24$; $p=0.001$).

4. CONSUMO DE CANNABIS Y TRAYECTORIA DE FUNCIONAMIENTO

Con objeto de determinar el cambio en el funcionamiento (general y académico) desde el momento basal hasta los dos años en función de la presencia o ausencia de consumo de cannabis y la tipología de consumo de los pacientes con un primer episodio psicótico, se realizaron análisis de modelos mixtos entre todos los subgrupos de pacientes consumidores y no consumidores de cannabis y entre los subgrupos de pacientes según su tipo de consumo de cannabis.

4.1. COMPARATIVA DE LA TRAYECTORIA DE FUNCIONAMIENTO EN PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS Y PACIENTES NO CONSUMIDORES

Se observó una interacción tiempo x grupo significativa en la trayectoria de cambio de las puntuaciones obtenidas en la escala de funcionamiento general (C-GAS) en pacientes consumidores y no consumidores de cannabis desde el momento basal hasta los dos años de seguimiento, donde el subgrupo que experimenta un mayor cambio

en el funcionamiento general a través del tiempo fue el subgrupo PCC ($F_{(1)}=134.77$; $p<0.001$; $d'=0.16$). En la figura 22 se representa el efecto de interacción entre los grupos de pacientes.

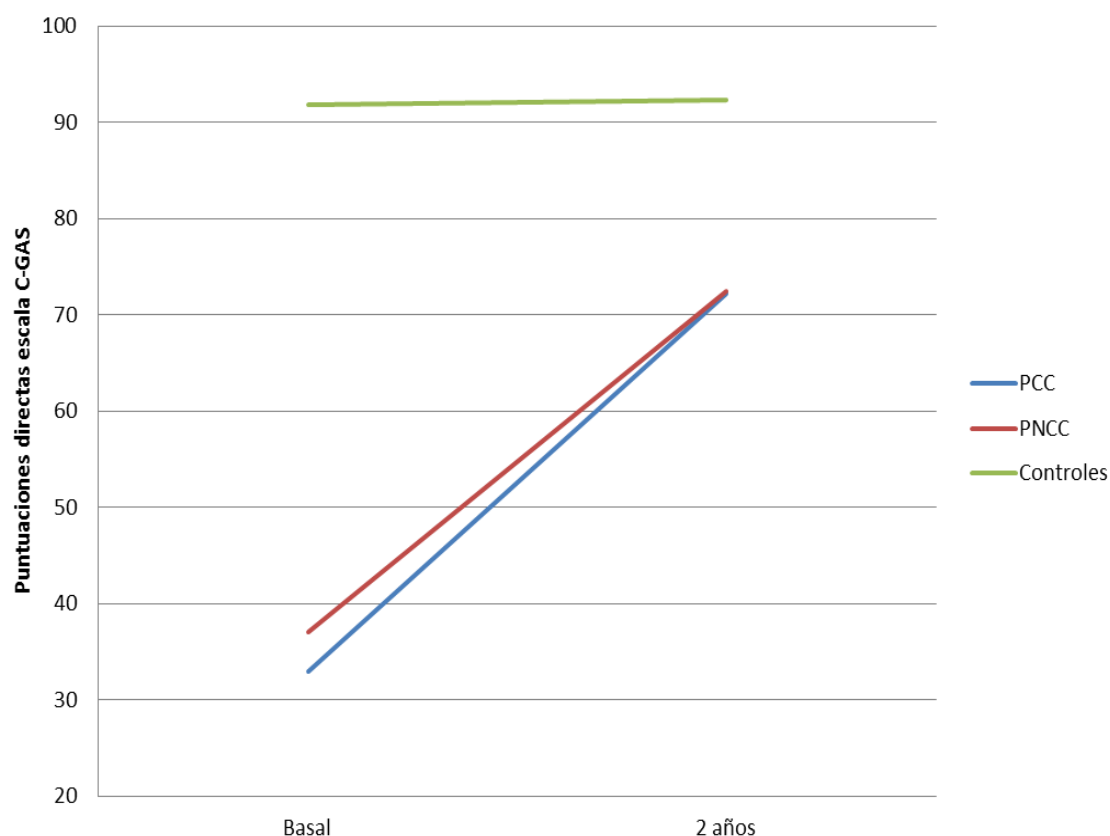


Figura 22. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento general de pacientes (PCC, PNCC) y controles

La diferencia entre las magnitudes de cambio de los subgrupos de pacientes con respecto de los controles (PCC vs. CS y PNCC vs. CS) no fue significativa ($z=0.43$; $p=0.134$).

En cuanto al funcionamiento académico en los grupos PCC y PNCC, se mostró un efecto fijo del tiempo ($F_{(1)}=194.03$; $p<0.001$), un efecto fijo del grupo ($F_{(1)}=4.68$; $p=0.001$), y un efecto de interacción tiempo x grupo ($F_{(2)}=9.31$; $p<0.001$; $d'=0.22$), donde el subgrupo PNCC

experimento un mayor cambio en el funcionamiento académico con respecto del grupo PCC. La figura 23 representa la trayectoria de cambio entre los grupos PCC, PNCC y CS.

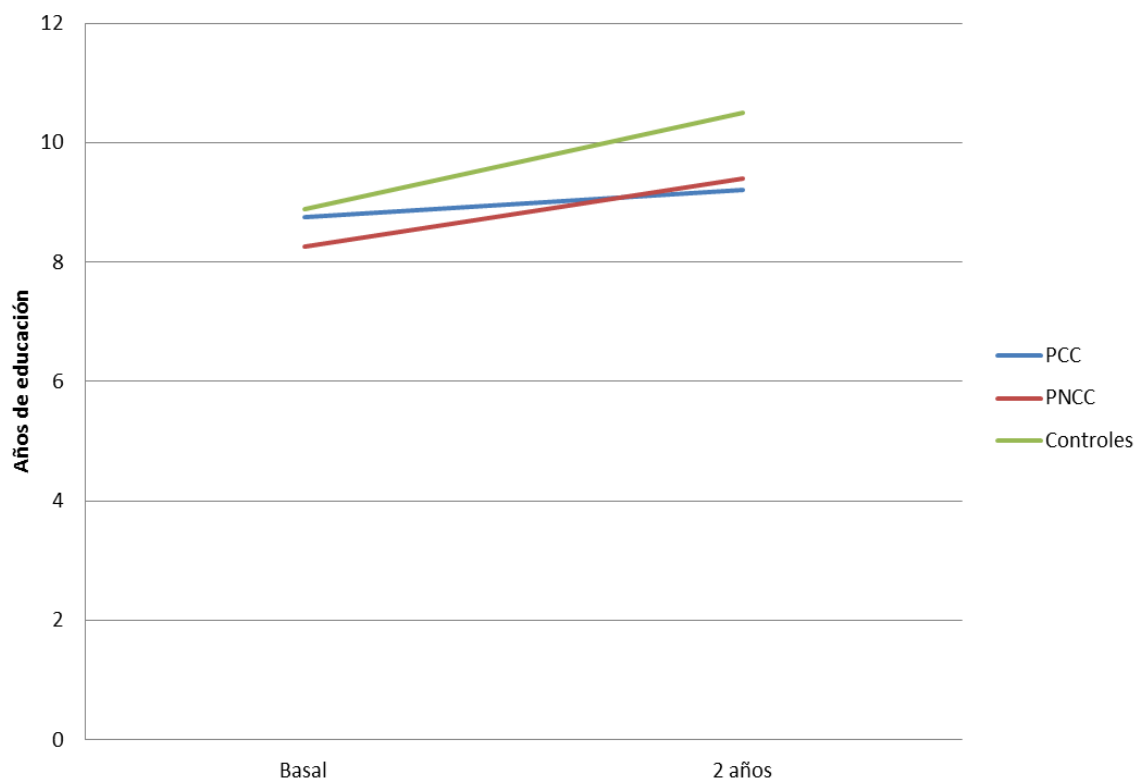


Figura 23. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento académico de pacientes (PCC, PNCC) y controles

La diferencia entre las magnitudes de cambio de los subgrupos de pacientes con respecto de los controles (PCC vs. CS y PNCC vs. CS) fue significativa ($z=4.16$; $p<0.001$).

4.2. COMPARATIVA DE LA TRAYECTORIA DE FUNCIONAMIENTO EN PACIENTES CONSUMIDORES DE CANNABIS SEGÚN LA TIPOLOGÍA DE CONSUMO Y CONTROLES

Se reveló una trayectoria de cambio significativa en las puntuaciones obtenidas en la escala de funcionamiento general, desde el momento basal hasta los dos años, en los pacientes según su tipología de consumo. Se observaron resultados significativos en el efecto fijo del tiempo ($F_{(3)}=236.58$; $p<0.001$) y en el efecto fijo del grupo ($F_{(3)}=274.95$; $p<0.001$), así como la presencia de un efecto de interacción significativa tiempo x grupo ($F_{(3)}=67.78$; $p<0.001$). Los análisis post-hoc demostraron diferencias significativas entre los grupos CAC y PNCC ($t=2.192$; $p=0.032$; $d'=0.58$), donde el cambio en el subgrupo CAC fue mayor que el cambio experimentado por el subgrupo PNCC. La figura 24 representa los efectos de interacción entre los grupos.

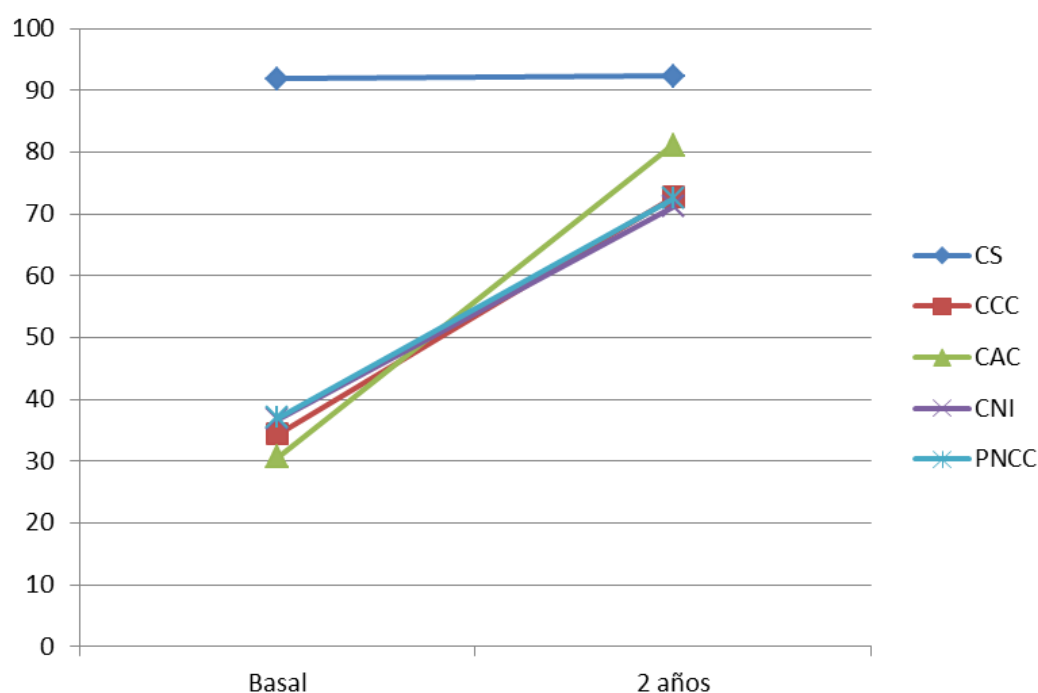


Figura 24. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento general según la tipología de consumo de cannabis y controles

La diferencia entre las magnitudes de cambio entre los subgrupos de pacientes CAC vs. CS y PNCC vs. CS fue significativa ($z=-2.31$; $p=0.021$).

Con respecto de los años de educación, se reveló un efecto fijo del tiempo significativo ($F_{(3)}=95.92$; $p<0.001$), un efecto fijo del grupo significativo ($F_{(3)}=2.68$; $p=0.032$), así como un efecto de interacción tiempo x grupo significativo ($F_{(3)}=5.43$; $p=0.002$). Los análisis post-hoc demostraron diferencias significativas entre los grupos CAC y PNCC ($t=-1.974$; $p=0.050$; $d'=0.54$), donde el cambio experimentado en el grupo PNCC fue mayor que el cambio experimentado por el grupo CAC. La figura 25 representa los efectos de interacción entre los grupos.

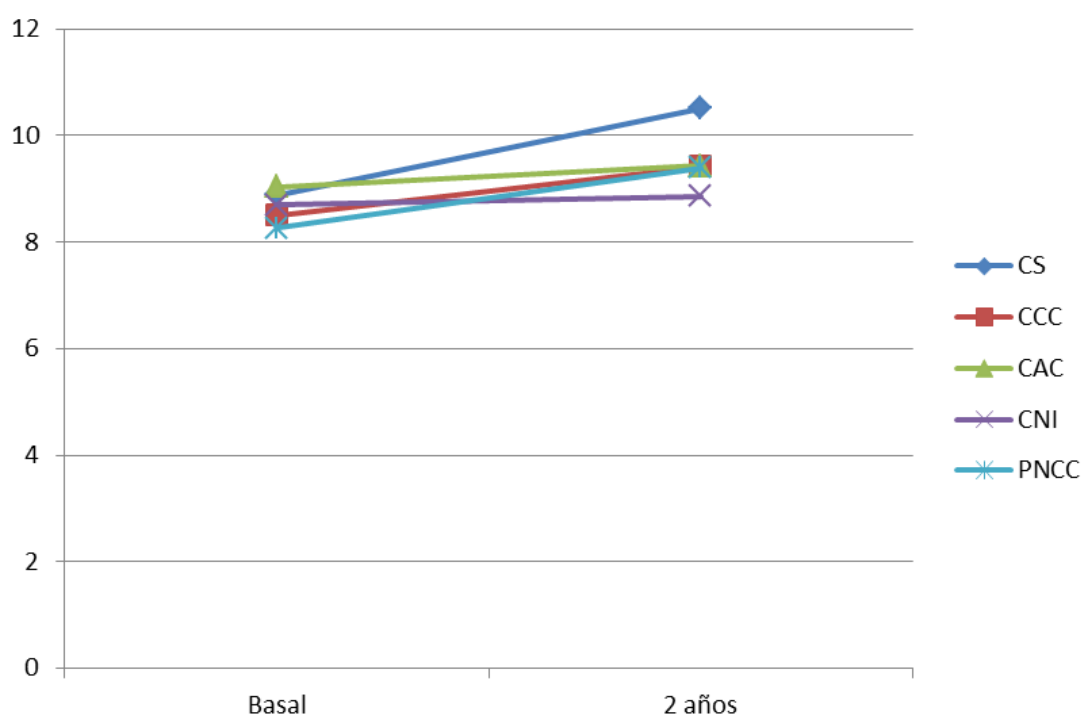


Figura 25. Trayectoria de cambio basal-2 años en el funcionamiento académico según la tipología de consumo de cannabis en comparación con controles

La diferencia entre las magnitudes de cambio entre los subgrupos de pacientes CAC vs. CS y PNCC vs. CS no fue significativa ($z=1.54$; $p=0.124$).



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este estudio examina de forma longitudinal el efecto del consumo del cannabis y la tipología de consumo en el rendimiento cognitivo y en el funcionamiento general y académico de una muestra de 155 adolescentes con PEP y una muestra de 96 controles sanos. Por una parte pone de manifiesto la ausencia de diferencias en la trayectoria de deterioro en el rendimiento cognitivo entre adolescentes con PEP consumidores y no consumidores de cannabis a lo largo de dos años de seguimiento. Por otra, al subdividir la muestra de pacientes según la tipología de consumo de cannabis, el grupo CCC fue el que obtuvo una trayectoria de mejora más acusada que los grupos CAC y PNCC en tareas relacionadas con la formación de conceptos y una mayor trayectoria de deterioro que los grupos CAC y PNCC en tareas relacionadas con la función ejecutiva. Sin embargo, en ambas tareas, el grupo CAC fue el que obtuvo mejores resultados con respecto del resto de los subgrupos de pacientes. Por último, el presente estudio confirma la presencia de una trayectoria de mejora más acusada en el funcionamiento general correspondiente al grupo CAC con respecto del grupo de pacientes no consumidores.

1. TRAYECTORIA DE CAMBIO EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO DE PACIENTES ADOLESCENTES CON PIT CONSUMIDORES Y NO CONSUMIDORES DE CANNABIS A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

En nuestra muestra, el análisis del cambio en el rendimiento cognitivo de adolescentes con PEP y consumo concomitante de cannabis y de adolescentes PEP sin consumo a lo largo de dos años de

seguimiento pone de manifiesto la ausencia de diferencias en la trayectoria de funcionamiento cognitivo entre ambos grupos en función de la presencia o ausencia del consumo de cannabis. Desde nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que mide el cambio experimentado longitudinalmente (a dos años de seguimiento) por adolescentes con psicosis en función de su consumo de cannabis. Los resultados de este trabajo son congruentes con un estudio longitudinal realizado en adultos con PEP (Rodríguez-Sánchez et al., 2010) que determina la ausencia de diferencias en el rendimiento cognitivo en pacientes con PEP consumidores de cannabis a los largo de un año de seguimiento; con estudios transversales en pacientes adultos con psicosis (Addington et al., 1997; Sevy et al., 2007; Thoma et al., 2007; Vadhan et al., 2007; Scholes et al., 2010; Meijer et al., 2012; Bahorik et al., 2013; Rabin et al., 2013; Ringen et al., 2013), con un estudio transversal en adultos con PEP (Ferraro et al., 2013) y con un estudio transversal en adolescentes con PEP (James et al., 2011). Sin embargo, se observa una tendencia en el grupo PNCC a conseguir una latencia de respuesta más baja que el grupo PCC según los resultados obtenidos en el subtest tiempo de respuesta del CPT, con un tamaño del efecto moderado. Este hallazgo sugeriría la presencia de una trayectoria de mejora del grupo de PNCC frente al grupo de PCC en tareas relacionadas con la atención y la velocidad de procesamiento, siguiendo la línea de un estudio previo en el que se observó un mejor funcionamiento por parte del grupo PNCC en todos los dominios cognitivos, incluidos la atención y la velocidad de procesamiento (Krysta et al., 2012). La ausencia de significación podría estar explicada por el pequeño tamaño de la muestra de pacientes consumidores a los dos años de seguimiento, que disminuiría la precisión a la hora de identificar la presencia de sutiles diferencias significativas entre los dos grupos.

2. TRAYECTORIA DE CAMBIO EN EL FUNCIONAMIENTO GENERAL DE PACIENTES ADOLESCENTES CON PIT

CONSUMIDORES Y NO CONSUMIDORES DE CANNABIS A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los datos obtenidos en el presente estudio sugieren la presencia de una trayectoria de mejora del funcionamiento general mayor en los PCC con respecto de los PNCC a lo largo de dos años de seguimiento. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que mide el cambio en el funcionamiento general y académico en adolescentes con PEP en función del consumo de cannabis, así como también la diferencia en la magnitud del cambio en el funcionamiento general y académico de los dos grupos de adolescentes PEP consumidores y no consumidores de cannabis con respecto de los adolescentes controles sanos.

No obstante, tanto en el momento basal como a los dos años, el grupo de PNCC obtuvo puntuaciones medias significativamente más elevadas en el funcionamiento general (medido con la escala C-GAS) que el grupo PCC. Este dato sugiere que el cambio en funcionamiento general experimentado por el grupo PCC desde el momento basal hasta los dos años es mayor que el cambio apreciado en el grupo PNCC. Sin embargo, las puntuaciones obtenidas por el grupo PNCC en las comparaciones transversales son más elevadas que las del grupo PCC. Este resultado se ha descrito previamente en dos estudios (Auther et al., 2012; Meijer et al., 2012).

Por el contrario, en el caso del funcionamiento académico, los PNCC constituyen el grupo que experimenta un mayor grado de cambio con respecto del grupo PCC a los dos años de seguimiento. En la misma línea, los PNCC conforman el grupo que consigue completar significativamente más años de educación con respecto de los PCC a los dos años de seguimiento. Además, la magnitud de la diferencia en las trayectorias de cambio en el funcionamiento académico entre los

de grupos de adolescentes con PEP y los controles sanos es significativa, lo que significa que el grupo PNCC cambia más y a mejor con respecto de los controles sanos que el grupo PCC. Estos hallazgos se encuentran en consonancia con literatura previa en la que se concluye que los PNCC consiguen un mayor éxito académico que los pacientes consumidores y que los controles sanos consumidores de cannabis (Meijer et al., 2012). Esta conclusión podría estar explicada por la acción del cannabis sobre el funcionamiento cognitivo, puesto que el rendimiento académico es una muestra objetiva del estado en el que se encuentran las funciones cognitivas de los individuos. De acuerdo con la literatura (van Os et al., 2002; D'Souza, 2007; van Os et al., 2010; Krysta et al., 2012; Ringen et al., 2013; Thames et al., 2014) y con los resultados obtenidos en este estudio al comparar los grupos PCC y PNCC en el momento basal, el consumo de cannabis produciría un bajo rendimiento cognitivo en las funciones atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y/o aprendizaje y memoria, tanto de pacientes PEP consumidores como de adolescentes sanos consumidores.

3. MAGNITUD DEL DETERIORO COGNITIVO DE PACIENTES ADOLESCENTES CON PIT CONSUMIDORES Y NO CONSUMIDORES DE CANNABIS CON RESPECTO DE LOS CONTROLES SANOS A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los resultados de este trabajo ponen de relieve que la magnitud del cambio experimentado en el funcionamiento cognitivo tanto en el grupo PCC como en el grupo PNCC con respecto de los controles sanos (no consumidores de cannabis) es la misma a los dos años de seguimiento. En concreto, esto significa que el grupo de PCC tiende a obtener la misma cantidad de maduración cognitiva con respecto a

controles que la maduración cognitiva experimentada entre el grupo PNCC y los controles sanos en una tarea de medición del tiempo de respuesta, perteneciente al dominio velocidad de procesamiento. Por una parte, este resultado se encuentra en consonancia con los hallazgos obtenidos al comparar las trayectorias de cambio en el rendimiento cognitivo entre PCC y PNCC y corrobora la literatura previa acerca de la presencia de un deterioro cognitivo de los adolescentes con un primer episodio psicótico, independientemente de su consumo de cannabis con respecto de los controles sanos (Hemsley, 1976; Hemsley, 1993; Heinrichs et al., 1998; Seaton et al., 2001; Mueser et al., 2004; Mayoral et al., 2008; Mesholam-Gately et al., 2009; Andersen et al., 2013). Por otra parte, los resultados en velocidad de procesamiento en PCC con respecto de los PNCC no son concluyentes, existiendo literatura previa que defiende la presencia de peores resultados en el tiempo de respuesta a estímulos en el grupo PCC con respecto del grupo PNCC (Ho et al., 2011; Andersen et al., 2013), así como también estudios que establecen una mejora en la velocidad de procesamiento del grupo PCC versus PNCC (Potvin et al., 2005; Schnell et al., 2009; DeRosse et al., 2010). Esta paradoja puede estar explicada por la heterogeneidad en el uso de pruebas para la medición de las funciones cognitivas y por una falta de consenso general e internacional acerca de la configuración de los dominios cognitivos. La agrupación de las pruebas neuropsicológicas en este estudio se estableció a partir de la literatura previa sobre el funcionamiento cognitivo en adolescentes con un primer episodio psicótico (Mayoral et al., 2008; Rapado-Castro et al., 2010; Zabala et al., 2010; Bombin et al., 2013), que a su vez se basa en análisis factoriales que clasifican cada uno de los subtests utilizados en índices de funcionamiento según las peculiaridades psicométricas de cada test.

4. RENDIMIENTO COGNITIVO DE LOS PCC FRENTE A LOS PNCC EN LOS DOMINIOS DE ATENCIÓN, VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y FUNCIÓN EJECUTIVA EN EL MOMENTO BASAL

En nuestra muestra, los PCC tienen un peor rendimiento en tareas que miden memoria de trabajo, fluidez verbal y función ejecutiva con respecto que los PNCC en el momento basal. En concreto, los PCC obtienen peores puntuaciones que los PNCC en el subtest letras y números del WAIS-III, que evalúa la capacidad para manipular y actualizar mentalmente información por lo que esta función está incluida dentro del dominio memoria de trabajo; en el subtest errores perseverativos del WCST, que evalúa la pérdida del hilo conductor de la categoría de ordenación actual o un esfuerzo en concebir un esquema complejo de la tarea a resolver, lo que suele indicar que una persona con buenas aptitudes verbales ha perdido el orden en el patrón de respuesta impuesta por el evaluador o que no acepta la simplicidad de la solución; en el subtest FAS total, que evalúa la fluidez verbal, es decir, la capacidad para generar palabras a partir de una clave fonética/letra; y en el subtest COWAT, que evalúa la capacidad para generar palabras a partir de una clave semántica. Estos tres últimos subtests se agrupan dentro del dominio funciones ejecutivas, donde los PCC también obtienen peores resultados que los PNCC, así como en el índice cognitivo global. Estos hallazgos corroboran un estudio previo en el cual se evaluó la ejecución de PCC y PNCC en una tarea de toma de decisiones, relacionada con el dominio cognitivo FFEE, con peores resultados en el grupo PCC. Sin embargo, no se encontraron diferencias en tareas de memoria de trabajo y función ejecutiva entre los dos grupos (Mata et al., 2008). Por el contrario, los resultados obtenidos en nuestra muestra difieren de los obtenidos por otro estudio (de la Serna et al., 2010) que examina el rendimiento cognitivo de una muestra de adolescentes con PEP consumidores y no consumidores de cannabis,

donde se observó un mejor rendimiento cognitivo en PCC en el momento basal. La presencia de esta diferencia podría ser explicada por la influencia ejercida por las variables de confundido consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, dosis de medicación antipsicótica y síntomas positivos, negativos y generales de la PANSS, que no fueron controladas en este estudio.

En este sentido, se ha descrito en la literatura previa que el alcohol tiene un efecto deteriorante en el rendimiento cognitivo en sujetos sanos y con psicosis (Manning et al., 2009). Es más, el abuso de alcohol en la adolescencia puede producir cambios en los niveles de citoquinas que podrían provocar inflamación en regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal, sobre todo durante la adolescencia, período activo de neurogénesis y configuración cerebral, sugiriendo déficits en el rendimiento cognitivo (Ward et al., 2014). A su vez, se ha observado la presencia de receptores presinápticos CB1 en neuronas del córtex prefrontal dorsolateral (Dean et al., 2001), lo que podría sugerir que tanto el consumo de alcohol como de cannabis producirían déficits en el rendimiento de las funciones ejecutivas en adolescentes con PEP. La literatura revisada hasta el momento que defiende la existencia de diferencias significativas entre los grupos de pacientes PEP, tanto adultos como adolescentes, con consumo de cannabis no establece mecanismos estadísticos de control de una posible influencia del consumo de otras drogas distintas al cannabis sobre el rendimiento cognitivo, por lo que el efecto conjunto de otras drogas podría estar enmascarando la ausencia de diferencias entre los grupos de pacientes. En nuestro estudio, el consumo de otras drogas fue introducido como covariable, lo que justificaría las diferencias en la dirección de la afectación cognitiva observada entre los grupos PCC y PNCC con respecto de la mayoría de estudios en adultos y adolescentes con un primer episodio psicótico.

5. RENDIMIENTO COGNITIVO DE LOS PACIENTES CCC FRENTE A LOS PACIENTES CAC EN LOS DOMINIOS DE ATENCIÓN, MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS, APRENDIZAJE Y MEMORIA Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto la ausencia de diferencias entre el grupo CCC y el grupo CAC en el rendimiento cognitivo, concretamente en los dominios atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento a los dos años de seguimiento, lo que sugeriría que el consumo de cannabis no estaría relacionado con el rendimiento cognitivo en adolescentes con PEP. Este hallazgo replica los resultados obtenidos en otro estudio en el que los adolescentes CAC no diferían tanto clínica como cognitivamente ni de los pacientes CCC ni de los PNCC (Rodríguez-Sánchez et al., 2010). Una posible explicación podría ser que la cantidad de cannabis consumido por los adolescentes no hubiera sido la suficiente como para presentar alteraciones en el funcionamiento cognitivo de los CCC. En el presente estudio no se registraron los datos relativos a la frecuencia y duración del consumo. Sin embargo, la literatura previa pone de manifiesto que el efecto del cannabis sobre la cognición está mediado por la frecuencia del consumo, observándose un efecto dosis respuesta, por la duración y edad de inicio del consumo (Rabin et al., 2011; Yucel et al., 2012; Di Forti et al., 2014; Di Forti et al., 2014; Donoghue et al., 2014). La exposición continuada al cannabis produciría una reducción de la liberación dopaminérgica prefrontal (Jentsch et al., 1998; Verrico et al., 2003; Gardner, 2005; Coulston et al., 2011) lo que se manifestaría como un empeoramiento del rendimiento cognitivo en los sujetos con una exposición más duradera (Rodríguez-Sánchez et al., 2010). En este sentido, serían necesarios estudios longitudinales con un período de

seguimiento más amplio para constatar el impacto que tendría el consumo de cannabis en el rendimiento cognitivo de adolescentes PEP.

Estos resultados deben ser interpretados con cautela puesto que la literatura previa demuestra la presencia de efectos deteriorantes del cannabis (sobre todo del principio activo THC) en el inicio y empeoramiento del curso de los síntomas psicóticos, incluidos los cognitivos (Fergusson et al., 2006; Machielsen et al., 2010; Casadio et al., 2011; Gonzalez-Pinto et al., 2011; Evins et al., 2012; Evins et al., 2013). En nuestro estudio, a pesar de la ausencia de diferencias entre los grupos CCC y CAC en las comparaciones transversales a los dos años, sí se ha demostrado la presencia de una trayectoria de cambio significativa entre el grupo CCC frente a los grupos CAC y los PNCC en dos subtests tareas relacionadas con el dominio funciones ejecutivas: el subtest respuestas conceptuales del WCST que evalúa problemas presentes con la formación de conceptos, con la facilitación obtenida a partir de las correcciones proporcionadas por el evaluador y con la flexibilidad cognitiva para el cambio entre conceptos. En concreto, el grupo CCC posee una trayectoria de mejora mayor que el grupo CAC, con una magnitud del efecto elevada, y que el grupo PNCC, con una magnitud del efecto pequeña. Esto quiere decir que el cambio experimentado en el grupo CCC es más amplio y a mejor que el grupo CAC y que el grupo PNCC. Además, el grupo CCC cambió en mayor proporción que el grupo CAC con respecto de los controles, con un tamaño del efecto elevado. No obstante, el grupo CAC es el que obtiene puntuaciones medias más elevadas con respecto de los grupos CCC y PNCC en las comparaciones transversales a los dos años, sin diferencias significativas entre los grupos.

Además, también se ha observado una trayectoria de cambio significativa en la puntuación derivada TMTB-TMTA/A, que sirve como índice para medir la función ejecutiva, donde el grupo CCC empeora más (con una magnitud del efecto elevada) desde el momento basal

hasta los dos años que el grupo CAC, cuya puntuación media es más elevada en las comparaciones transversales a los dos años pero sin diferencias significativas. Más aún, el grupo CCC obtuvo una trayectoria deteriorante más acusada que el CAC con respecto de los adolescentes sanos, con un tamaño del efecto elevado.

6. TRAYECTORIA DE RENDIMIENTO COGNITIVO EN LOS PACIENTES CNI FRENTE A LOS PACIENTES CCC EN LOS DOMINIOS DE ATENCIÓN, VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y FUNCIÓN EJECUTIVA A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los resultados de este estudio establecen que los adolescentes CNI presentan una trayectoria de mejora en tareas relacionadas con el dominio funciones ejecutivas con respecto del grupo CCC a los dos años de seguimiento. Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza el efecto que tiene el inicio del consumo del cannabis frente a la exposición continuada a la sustancias durante dos años de seguimiento en adolescentes con PEP. Este hallazgo sugeriría que el rendimiento en funciones ejecutivas estaría mediado por la duración de exposición a la sustancia. Como se ha indicado antes, estudios previos sugieren que la duración del consumo podría ser un factor determinante en los cambios experimentados en el rendimiento cognitivo de pacientes con psicosis (Rabin et al., 2011; Yucel et al., 2012; Di Forti et al., 2014; Di Forti et al., 2014; Donoghue et al., 2014). En este sentido, los adolescentes con PEP y con una exposición de menos de dos años al cannabis verían mejorado su funcionamiento cognitivo con respecto de pacientes con una exposición crónica a la sustancia. Sin embargo, como muestran los resultados de este estudio, el rendimiento en funciones ejecutivas se encontraría mermado con respecto de los adolescentes controles sanos.

Por otra parte, como ya se ha indicado anteriormente, estudios recientes ponen de manifiesto la variación interindividual de los componentes del cannabis consumido y, por tanto, la dificultad para estimar la dosis y la potencia del efecto que genera la sustancia en el cerebro, lo que contribuye a una trayectoria de rendimiento cognitivo y funcionamiento heterogénea entre unos individuos y otros (D'Souza et al., 2005; Burns, 2013). El THC es el componente que genera más perjuicio a nivel de inicio y exacerbación de síntomas, funcionamiento cognitivo, así como también potenciación adictiva a la sustancia (Vadhan et al., 2007). Por el contrario, investigaciones recientes han descrito que el cannabidiol posee propiedades neuroprotectoras, proponiéndose como posible tratamiento de los propios síntomas psicóticos (Coulston et al., 2011) y de la intoxicación por cannabis, puesto que contrastaría los efectos del THC (Niesink et al., 2013) un reciente estudio explica que la administración de THC activaría los receptores presinápticos CB1 que, a su vez, incrementarían la síntesis de pregnenolona. Ésta inhibiría el propio receptor CB1, protegiendo al cerebro de una sobreactivación de este receptor y regulando la neurotransmisión principalmente de GABA, glutamato y DA (Vallee et al., 2014).

La diferencia en principios activos contenidos en el cannabis de la muestra de adolescentes de este estudio podría justificar la presencia de una mejora en los pacientes CNI según la tipología de consumo, de tal manera que el cannabis consumido por los adolescentes CNI podría contener una proporción mayor de cannabidiol, y, en consecuencia, reducir los efectos generados por el THC en el funcionamiento cognitivo con respecto de los sujetos CCC y CAC.

7. TRAYECTORIA DE FUNCIONAMIENTO GENERAL Y ACADÉMICO DE LOS PACIENTES CCC FRENTE A LOS PACIENTES CAC A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que los pacientes adolescentes con CCC no experimentan una trayectoria de deterioro progresivo en el funcionamiento general y académico con respecto de los pacientes CAC a los dos años de seguimiento. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que los adolescentes que abandonan el cannabis (CAC) experimentan una trayectoria de mejora en el funcionamiento general con respecto de los PNCC a los dos años de seguimiento. Este resultado se encuentra en consonancia con la literatura previa (Carey et al., 2003; Gonzalez-Pinto et al., 2011) y con los resultados obtenidos en este estudio donde los PCC presentan un mejor funcionamiento general que los PNCC a los dos años de seguimiento. Por el contrario, de manera paradójica y al igual que los análisis realizados en este estudio entre PCC y PNCC, el grupo de PNCC experimentó una trayectoria de mejora más elevada en el funcionamiento académico que el grupo de pacientes CAC. Sin embargo, la media de años de educación tanto del grupo CAC como del grupo PNCC a los dos años de seguimiento son muy similares. Como se ha indicado previamente y como refleja la literatura previa (van Os et al., 2010; Meijer et al., 2012), estos datos sugieren que el cannabis tiene un efecto negativo en el funcionamiento general y académico de los adolescentes con psicosis y que su abandono o ausencia de consumo proporcionaría una mejora en el funcionamiento general y académico de adolescentes con PEP.

8. APORTACIONES, LIMITACIONES, IMPLICACIONES CLÍNICAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El presente estudio trata de aportar conocimiento sobre las incógnitas descritas a partir de los resultados heterogéneos y paradójicos obtenidos en la investigación la influencia del consumo de cannabis sobre el funcionamiento de pacientes con psicosis. Desde nuestro conocimiento, el presente estudio es el primero que utiliza un diseño longitudinal de seguimiento a dos años que examina el efecto del consumo de cannabis sobre el rendimiento cognitivo y sobre el funcionamiento general y académico en una muestra de adolescentes con un primer episodio psicótico. Se trata además del primer estudio longitudinal que examina esta relación de acuerdo a la tipología de consumo de cannabis (CCC, CAC, CNI, y PNCC).

El presente estudio cuenta con una serie de limitaciones:

1. La ausencia de información sobre la frecuencia de consumo de cannabis, la duración del consumo y la edad de inicio del mismo. Se ha demostrado que los efectos del consumo de cannabis sobre la cognición son variables, dependiendo de la dosis y de la duración del consumo, determinado a su vez por la edad en que los sujetos se iniciaron en el consumo de la sustancia (Meier et al., 2012; Di Forti et al., 2014; Di Forti et al., 2014). Asimismo, a pesar de que la evaluación neuropsicológica no se realizó en condiciones de intoxicación por cannabis, el THC cuenta con un tiempo de metabolización que puede durar como máximo un mes por su almacenamiento en el tejido adiposo. La realización de pruebas biológicas que determinaran justo antes de la evaluación neuropsicológica la presencia o ausencia de cannabis en el organismo, así como la cantidad circulante de éste, supondría un

futuro punto de partida más depurado y que permitiría afinar más sobre el efecto que produce el consumo de cannabis en el funcionamiento cognitivo global y específico

2. La composición química del cannabis consumido. Como se ha descrito en la literatura, los principios activos más relevantes del cannabis como sustancia de abuso son el THC, el cannabinal y el cannabidiol (D'Souza, 2007). Se ha descrito que el principal componente responsable de los efectos adictivos y nocivos de la droga es el THC. Sin embargo, se sugiere que el cannabidiol tiene un efecto neuroprotector (Morgan et al., 2012) y recientemente se ha propuesto como tratamiento para determinados síntomas psicóticos (Deiana, 2013). El porcentaje de cada uno de los principios activos presentes en las composiciones usadas por los pacientes es desconocido en este estudio. Este hecho podría ser una fuente de influencia a la hora de comparar el rendimiento cognitivo y el funcionamiento de los pacientes que usan cannabis de distinta potencia. Esta problemática podrá ser abordada en futuras investigaciones que permitirán establecer un nexo de unión entre la disciplina psicofarmacológica y la neuropsicológica
3. La entrevista como método de evaluación del consumo de drogas. El método principal para determinar la presencia o ausencia de consumo de drogas en general (y de cannabis en concreto) fue a través de la administración de una entrevista semiestructurada con un psiquiatra entrenado en la administración de la escala. Existiría la posibilidad de que algún sujeto de los grupos CAC y PNCC omitiera la información sobre el consumo de cannabis durante la entrevista basal o al seguimiento. Para minimizar la presencia de falsos positivos, se consultaron los análisis de tóxicos en orina registrados en las historias clínicas de los pacientes y se contrastó la información verbal con la obtenida en las pruebas biológicas

4. Consumo de otras drogas distintas al cannabis. Es posible que la presencia de un consumo comórbido de otras drogas además del cannabis pudiera tener distintos efectos sobre el rendimiento cognitivo de los sujetos. Es posible que la presencia de abuso o dependencia de alcohol comórbido al cannabis esté enmascarando un mejor rendimiento cognitivo de los pacientes que consumen cannabis a lo largo de los dos años de seguimiento (Manning et al., 2009). Igualmente, recientes estudios sugieren la presencia de alteraciones en el funcionamiento cognitivo de pacientes con un primer episodios psicótico, fumadores de tabaco (Zabala et al., 2009). Por ello, para minimizar al máximo este sesgo, se introdujeron como variables de control del consumo de tabaco, alcohol, otras drogas distintas al cannabis (que incluían cocaína, opioides, anfetamina, LSD y nitritos) en los análisis comparativos y de cambio en el funcionamiento cognitivo de los grupos evaluados
5. Otro aspecto importante es el tamaño de la muestra de los subgrupos de pacientes según la tipología de consumo. A pesar de este hecho, que supone una limitación en la validez externa del estudio, hay que destacar sin embargo que a la baja incidencia de pacientes con psicosis de inicio temprano se suma la presencia de aquellos pacientes que no consumían cannabis, por tanto, resulta difícil reunir muestras más amplias que incluyan todas los tipos de consumo de cannabis (consumo continuado, abandono e inicio de nuevo consumo). Para aumentar máximamente el tamaño muestral, el presente trabajo ha incluido sujetos de seis hospitales en España
6. Muestra de controles no consumidores de cannabis. Como se ha descrito, el 32.1% de los adolescentes sanos han consumido cannabis en algún momento de su vida. El presente estudio incorporó únicamente controles sanos no consumidores de

cannabis con el objetivo de eliminar el efecto que podría causar el consumo de cannabis en la población sana, siendo su rendimiento cognitivo un punto de referencia a partir del cual se midió la afectación cognitiva en los pacientes según la presencia o ausencia de consumo de cannabis. La presencia de *supercontroles* podría constituir un sesgo para la validez ecológica de los datos, puesto que no representarían de manera fidedigna a los adolescentes sanos de la población general. Este factor será explorado en sucesivas investigaciones donde se analice el rendimiento cognitivo y el funcionamiento general y académico de grupo de adolescentes controles sanos consumidores de cannabis con respecto de un grupo de adolescentes con un primer episodio psicótico, consumidores de cannabis

7. La variabilidad interevaluador. Dado que se trata de un estudio multicéntrico, existe la posibilidad de que la fiabilidad a la hora de administrar las escalas sea menor. Para reducir este sesgo al máximo, se realizaron reuniones de consenso y entrenamiento con todos los centros en las entrevistas diagnósticas SCID y K-SADS-PL, en la escala PANSS y en la evaluación neuropsicológica

Este estudio pone de manifiesto la importancia de la información a los pacientes con psicosis y, en concreto, a los adolescentes con psicosis de inicio temprano, acerca de los efectos del consumo de cannabis y las implicaciones clínicas que supone su consumo sobre el funcionamiento cognitivo, general y académico. En este sentido, sería importante aumentar la vigilancia y monitorización del consumo de cannabis en los pacientes con psicosis desde las unidades clínicas de seguimiento ambulatorio, así como también potenciar el tratamiento tanto farmacológico como psicoterapéutico de la patología dual en psicosis, con el objetivo último de disminuir las recaídas producidas por

el aumento en la gravedad de los síntomas psicóticos producido por el consumo de cannabis y evitar el agravamiento de los déficits cognitivos producidos por el trastorno a largo plazo.

En resumen, este estudio sugiere que la trayectoria de funcionamiento cognitivo de adolescentes con PEP consumidores de cannabis no difiere de la trayectoria de rendimiento cognitivo en adolescentes con PEP no consumidores de cannabis, encontrándose ambas trayectorias igualmente deterioradas con respecto de los controles sanos no consumidores de cannabis. En el momento basal, los adolescentes con PEP consumidores de cannabis presentan un peor rendimiento cognitivo que los adolescentes con PEP no consumidores. La tipología de consumo de cannabis tiene un efecto heterogéneo sobre el rendimiento cognitivo. Mientras que en la muestra analizada no se demuestran trayectorias de cambio significativas entre los pacientes CCC y CAC en ninguno de los dominios cognitivos, sí se manifiesta una trayectoria de mejora en el grupo de adolescentes CNI en la función ejecutiva, de tal manera que los adolescentes que empiezan a consumir tras el primer episodio presentan una trayectoria de mejora en el funcionamiento cognitivo comparada con los adolescentes que abandonan el consumo. El consumo de cannabis influye en el cambio experimentado en la trayectoria de funcionamiento general y académico entre PCC y PNCC, puesto que los PCC mejoran más que los PNCC. Sin embargo, el funcionamiento general y académico no está influido por la continuación o el abandono del cannabis a los dos años de seguimiento.

The background features three sets of concentric circles in shades of gold and yellow, positioned in the top right, middle right, and bottom right. Two thin gold lines intersect diagonally across the page, one from the top left and another from the top right.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes adolescentes con un primer episodio psicótico consumidores de cannabis presentan una trayectoria de deterioro progresivo significativo en el rendimiento cognitivo, específicamente en los dominios atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento, equivalente a sus homólogos no consumidores de cannabis a los dos años de seguimiento
2. Los pacientes adolescentes con un primer episodio psicótico consumidores de cannabis presentan una trayectoria de mejora progresiva significativa en el funcionamiento general y académico superior que la observada en los pacientes no consumidores a los dos años de seguimiento
3. La magnitud del deterioro en el funcionamiento cognitivo en los dominios atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad de procesamiento de los pacientes adolescentes con un primer episodio psicótico con respecto de los controles sanos fue equivalente independientemente de la presencia o ausencia de consumo de cannabis
4. En cuanto a los procesos cognitivos específicos, los pacientes consumidores de cannabis muestran un rendimiento inferior en tareas relacionadas con la memoria de trabajo, la fluidez verbal y la función ejecutiva con respecto de los pacientes no consumidores en el momento basal
5. El funcionamiento cognitivo en los dominios atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y velocidad

de procesamiento de los pacientes consumidores continuados de cannabis es equiparable al funcionamiento cognitivo de los pacientes que abandonan el consumo a los dos años de seguimiento

6. Los pacientes que iniciaron el consumo de cannabis después del primer episodio presentaron una trayectoria de mejora en la alternancia cognitiva relacionada con la función ejecutiva con respecto del grupo de pacientes que abandonó el consumo de cannabis a los dos años
7. Los pacientes que abandonan el cannabis experimentaron una trayectoria de mejora en el funcionamiento general con respecto de los PNCC a los dos años de seguimiento

The background features an abstract geometric design. It includes three sets of concentric circles in shades of gold and yellow. One set is in the top right, a smaller one is in the middle right, and a large one is in the bottom right. Two thin, parallel diagonal lines run from the top left towards the bottom right, passing near the circles.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Addington, J. y Addington, D. (1997). "Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia." *J Psychiatry Neurosci* **22**(2): 99-104.
- Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C. T., Albus, K. E., Hamburger, S. D., Rumsey, J. M., Frazier, J. A., Lenane, M. C. y Rapoport, J. L. (1995). "Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **34**(10): 1273-1283.
- Allott, K., Liu, P., Proffitt, T. M. y Killackey, E. (2011). "Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique." *Schizophr Res* **125**(2-3): 221-235.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, . Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- Andersen, R., Fagerlund, B., Rasmussen, H., Ebdrup, B. H., Aggernaes, B., Gade, A., Oranje, B. y Glenthøj, B. (2013). "The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenic patients." *Eur Psychiatry* **28**(6): 332-339.

- Andreasen, N. C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D. y Ho, B. C. (2010). "Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs." *Biol Psychiatry* **67**(3): 255-262.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A. y Rydberg, U. (1987). "Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts." *Lancet* **2**(8574): 1483-1486.
- Arango, C. y Kahn, R. (2008). "Progressive brain changes in schizophrenia." *Schizophr Bull* **34**(2): 310-311.
- Arango, C., Moreno, C., Martinez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., Fraguas, D., Gogtay, N., James, A. y Rapoport, J. (2008). "Longitudinal brain changes in early-onset psychosis." *Schizophr Bull* **34**(2): 341-353.
- Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., Baeza, I., Moreno, C., Graell, M., Janssen, J., Parellada, M., Moreno, D., Bargallo, N. y Desco, M. (2012). "Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis." *Arch Gen Psychiatry* **69**(1): 16-26.
- Arias, F. (2007). "Revisión sobre el consumo de cannabis como factor de riesgo de la esquizofrenia." *Adicciones* **19**(12): 191-204.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A. y Moffitt, T. E. (2002). "Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study." *BMJ* **325**(7374): 1212-1213.

- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J. y Murray, R. M. (2004). "Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence." *Br J Psychiatry* **184**: 110-117.
- Author, A. M., McLaughlin, D., Carrion, R. E., Nagachandran, P., Correll, C. U. y Cornblatt, B. A. (2012). "Prospective study of cannabis use in adolescents at clinical high risk for psychosis: impact on conversion to psychosis and functional outcome." *Psychol Med* **42**(12): 2485-2497.
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Paya, B., Soutullo, C., de la Serna, E. y Arango, C. (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res.* **113**: 129-137.
- Bahorik, A. L., Newhill, C. E. y Eack, S. M. (2013). "Neurocognitive Functioning of Individuals With Schizophrenia: Using and Not Using Drugs." *Schizophr Bull*(doi: 10.1093/schbul/sbt099).
- Baldwin, P., Browne, D., Scully, P. J., Quinn, J. F., Morgan, M. G., Kinsella, A., Owens, J. M., Russell, V., O'Callaghan, E. y Waddington, J. L. (2005). "Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years." *Schizophr Bull* **31**(3): 624-638.
- Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J. y Haricharan, R. (2005). "Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset?" *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44**(8): 782-789.

- Barnes, T. R., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Watt, H. C. y Joyce, E. M. (2006). "Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia." *Br J Psychiatry* **188**: 237-242.
- Barnett, J. H., Werners, U., Secher, S. M., Hill, K. E., Brazil, R., Masson, K., Pernet, D. E., Kirkbride, J. B., Murray, G. K., Bullmore, E. T. y Jones, P. B. (2007). "Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis." *Br J Psychiatry* **190**: 515-520.
- Bazire, S. (2005). *Problem Areas. Psychotropic Drug Directory*. Wiltshire, Fivepin Limited.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. y Dolan, R. J. (1993). "Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test." *Neuropsychologia* **31**(9): 907-922.
- Benedet, M. J. y Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid, TEA Ediciones, S.A.
- Benton, A. L. y Hamsher, K. (1976). *Multilingual Aphasia Examination manual*. Iowa City, University of Iowa.
- Benton, A. L. y Hamsher, K. d. S. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, AJA Associates.
- Bioque, M., Garcia-Bueno, B., Macdowell, K. S., Meseguer, A., Saiz, P. A., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Rodriguez-Jimenez, R., Lobo, A., Leza, J. C., Bernardo, M. y FLAMM-PEPs study Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (2013).

- "Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis." *Neuropsychopharmacology* **38**(13): 2568-2577.
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K. y Cadet, J. L. (2002). "Dose-related neurocognitive effects of marijuana use." *Neurology* **59**(9): 1337-1343.
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A. y Cadet, J. L. (2005). "Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users." *Neuroimage* **26**(2): 480-492.
- Bombin, I., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Rapado-Castro, M., Barbeito, S., Parellada, M., Baeza, I., Graell, M., Paya, B. y Arango, C. (2013). "Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses." *Psychol Med* **43**(4): 757-768.
- Bond, J. F. y Richardson, K. (2004). "Seeing the Fisher Z-transformation." *Psychometrika* **69**(2): 291-303.
- Bora, E. y Murray, R. M. (2013). "Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis?" *Schizophr Bull* 10.1093/schbul/sbt085.
- Bosson, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Oudman, E., Saliasi, E., Kahn, R. S. y Ramsey, N. F. (2012). "Effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human working memory function." *Biol Psychiatry* **71**(8): 693-699.

- Boys, A., Marsden, J. y Strang, J. (2001). "Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective." *Health Educ Res* **16**(4): 457-469.
- Bratlien, U., Oie, M., Haug, E., Moller, P., Andreassen, O. A., Lien, L. y Melle, I. (2014). "Environmental factors during adolescence associated with later development of psychotic disorders - a nested case-control study." *Psychiatry Res* **215**(3): 579-585.
- Brook, J. S., Stimmel, M. A., Zhang, C. y Brook, D. W. (2008). "The association between earlier marijuana use and subsequent academic achievement and health problems: a longitudinal study." *Am J Addict* **17**(2): 155-160.
- Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., an der Heiden, W. y Hafner, H. (2002). "Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes." *Schizophr Res* **54**(3): 243-251.
- Bunk, D., Eggers, C. y Klapal, M. (1999). "Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **8 Suppl 1**: I29-35.
- Burns, J. K., Jhazbhay, K. y Emsley, R. (2010). "Cannabis use predicts shorter duration of untreated psychosis and lower levels of negative symptoms in first-episode psychosis: a South African study." *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* **13**(5): 395-399.

- Burns, J. K. (2013). "Pathways from Cannabis to Psychosis: A Review of the Evidence." *Front Psychiatry* **4**: 128.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M. y Poulton, R. (2002). "Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort." *Arch Gen Psychiatry* **59**(5): 449-456.
- Carey, K. B., Carey, M. P. y Simons, J. S. (2003). "Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status." *J Nerv Ment Dis* **191**(5): 300-308.
- Carlson, G. A., Bromet, E. J., Driessens, C., Mojtabai, R. y Schwartz, J. E. (2002). "Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder." *Am J Psychiatry* **159**(2): 307-309.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M. y Di Forti, M. (2011). "Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia." *Neurosci Biobehav Rev* **35**(8): 1779-1787.
- Caspari, D. (1999). "Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **249**(1): 45-49.
- Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Otero, S., Soutullo, C. A., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Sancho, A., Desco, M., Rojas-Corrales, O., Patino, A., Carrasco-Marin, E. y Arango, C. (2007). "The child and adolescent first-

episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results."

Schizophr Res **91**(1-3): 226-237.

Conners, C. K. (2000). *Conners' Continuous Performance Test-II Computer Program for Windows. Technical Guide and Software Manual*, MHS Multi-Health Systems Inc.

Coulston, C., Perdices, M., Henderson, A. F. y Malhi, G. S. (2011).

"Cannabinoids for the Treatment of Schizophrenia? A Balanced Neurochemical Framework for Both Adverse and Therapeutic Effects of Cannabis Use." *Schizophr Res and Treat* **2011**.

Coulston, C. M., Perdices, M. y Tennant, C. C. (2007). "The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues." *Aust N Z J Psychiatry* **41**(11): 869-884.

Coulston, C. M., Perdices, M. y Tennant, C. C. (2007). "The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use." *Schizophr Res* **96**(1-3): 169-184.

Crean, R. D., Tapert, S. F., Minassian, A., Macdonald, K., Crane, N. A. y Mason, B. J. (2011). "Effects of chronic, heavy cannabis use on executive functions." *J Addict Med* **5**(1): 9-15.

Cunha, P. J., Rosa, P. G., Ayres Ade, M., Duran, F. L., Santos, L. C., Scazufca, M., Menezes, P. R., dos Santos, B., Murray, R. M., Crippa, J. A., Busatto, G. F. y Schaufelberger, M. S. (2013). "Cannabis use,

- cognition and brain structure in first-episode psychosis." *Schizophr Res* **147**(2-3): 209-215.
- Chen, C. Y., O'Brien, M. S. y Anthony, J. C. (2005). "Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001." *Drug Alcohol Depend* **79**(1): 11-22.
- Christensen, A. M. (2000). "Child and adolescents with psychotic disorders. A literature review of psychology and course." *Ugeskr Laeger* **162**(11): 1533-1537.
- D'Souza, D. C., Abi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T. B. y Krystal, J. H. (2005). "Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction." *Biol Psychiatry* **57**(6): 594-608.
- D'Souza, D. C., Sewell, R. A. y Ranganathan, M. (2009). "Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **259**(7): 413-431.
- D'Souza, D. C. (2007). "Cannabinoids and Psychosis." *International Review of Neurobiology* **78**: 289-326.
- de la Serna, E., Mayoral, M., Baeza, I., Arango, C., Andres, P., Bombin, I., Gonzalez, C., Rapado, M., Robles, O., Rodriguez-Sanchez, J. M., Zabala, A. y Castro-Fornieles, J. (2010). "Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis:

- differences between previous cannabis users and nonusers." *J Nerv Ment Dis* **198**(2): 159-162.
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E. y Copolov, D. (2001). "Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use." *Neuroscience* **103**(1): 9-15.
- Degenhardt, L., Chiu, W. T., Sampson, N., Kessler, R. C., Anthony, J. C., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Gureje, O., Huang, Y., Karam, A., Kostyuchenko, S., Lepine, J. P., Mora, M. E., Neumark, Y., Ormel, J. H., Pinto-Meza, A., Posada-Villa, J., Stein, D. J., Takeshima, T. y Wells, J. E. (2008). "Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys." *PLoS Med* **5**(7): e141.
- Deiana, S. (2013). "Medical use of cannabis. Cannabidiol: a new light for schizophrenia?" *Drug Test Anal* **5**(1): 46-51.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. y Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test: Second Edition*. San Antonio, TX, Psychological Corporation.
- DeRosse, P., Kaplan, A., Burdick, K. E., Lencz, T. y Malhotra, A. K. (2010). "Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms." *Schizophr Res* **120**(1-3): 95-100.
- deVille, M., Baker, A., Lewin, T. J., Bucci, S. y Loughland, C. (2011). "Associations between substance use, neuropsychological

- functioning and treatment response in psychosis." *Psychiatry Res* **186**(2-3): 190-196.
- Di Forti, M., Lappin, J. M. y Murray, R. M. (2007). "Risk factors for schizophrenia--all roads lead to dopamine." *Eur Neuropsychopharmacol* **17 Suppl 2**: S101-107.
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Falcone, A., Powell, J. y Murray, R. (2014). "Vulnerability to cannabis-related psychosis: association with frequency and potency of cannabis use, and interaction with genes regulating dopamine signalling." *The Lancet* **383**(Supplement 1): S41.
- Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., Marconi, A., La Cascia, C., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Kolliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, A. S., Morgan, C., Stahl, D., Khondoker, M., Maccabe, J. H. y Murray, R. M. (2014). "Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users." *Schizophr Bull* (doi: sbt181 [pii]10.1093/schbul/sbt181).
- Donoghue, K., Doody, G. A., Murray, R. M., Jones, P. B., Morgan, C., Dazzan, P., Hart, J., Mazzoncini, R. y Maccabe, J. H. (2014). "Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the AESOP study." *Psychiatry Res* **215**(3): 528-532.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R. R. y Pratt, J. A. (2006). "Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies." *Neurosci Biobehav Rev* **30**(5): 680-695.

- Eggan, S. M., Stoyak, S. R., Verrico, C. D. y Lewis, D. A. (2010). "Cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex: Comparison of schizophrenia and major depressive disorder." *Neuropsychopharmacology* **35**(10): 2060-2071.
- Evins, A. E., Green, A. I., Kane, J. M. y Murray, R. M. (2012). "The effect of marijuana use on the risk for schizophrenia." *J Clin Psychiatry* **73**(11): 1463-1468.
- Evins, A. E., Green, A. I., Kane, J. M. y Murray, R. M., Sr. (2013). "Does using marijuana increase the risk for developing schizophrenia?" *J Clin Psychiatry* **74**(4): e08.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J. y Swain-Campbell, N. R. (2003). "Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people." *Psychol Med* **33**(1): 15-21.
- Fergusson, D. M., Poulton, R., Smith, P. F. y Boden, J. M. (2006). "Cannabis and psychosis." *BMJ* **332**(7534): 172-175.
- Fernandez-Artamendi, S., Fernandez-Hermida, J. R., Secades-Villa, R. y Garcia-Portilla, P. (2011). "Cannabis and mental health." *Actas Esp Psiquiatr* **39**(3): 180-190.
- Fernandez-Espejo, E., Viveros, M. P., Nunez, L., Ellenbroek, B. A. y Rodriguez de Fonseca, F. (2009). "Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* **206**(4): 531-549.
- Ferraro, D. P. (1980). "Acute effects of marijuana on human memory and cognition." *NIDA Res Monogr* **31**: 98-119.

- Ferraro, L., Russo, M., O'Connor, J., Wiffen, B. D., Falcone, M. A., Sideli, L., Gardner-Sood, P., Stilo, S., Trotta, A., Dazzan, P., Mondelli, V., Taylor, H., Friedman, B., Sallis, H., La Cascia, C., La Barbera, D., David, A. S., Reichenberg, A., Murray, R. M. y Di Forti, M. (2013). "Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis." *Schizophr Res* **150**(1): 129-135.
- Fisher, R. A. (1915). "Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples of an indefinitely large population." *Biometrika* **10**: 507-521.
- Gardner, E. L. (2005). "Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine." *Pharmacol Biochem Behav* **81**(2): 263-284.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L. y Thompson, P. M. (2004). "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood." *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(21): 8174-8179.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Dale, Illinois, Stoelting Co.
- Golden, C. J. (2001). *STROOP: Test de colores y palabras*. Madrid, TEA Ediciones S.A.
- Gonzalez-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Gutierrez, M., Vega, P., Ibanez, B., Haidar, M. K., Vieta, E. y Arango, C. (2011). "Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes

depending on continued or discontinued use." *Schizophr Bull* **37**(3): 631-639.

Gonzalez, R., Schuster, R. M., Mermelstein, R. J., Vassileva, J., Martin, E. M. y Diviak, K. R. (2012). "Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders." *J Clin Exp Neuropsychol* **34**(9): 962-976.

Green, A. I., Tohen, M. F., Hamer, R. M., Strakowski, S. M., Lieberman, J. A., Glick, I. y Clark, W. S. (2004). "First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol." *Schizophr Res* **66**(2-3): 125-135.

Gregg, L., Barrowclough, C. y Haddock, G. (2009). "Development and validation of a scale for assessing reasons for substance use in schizophrenia: the ReSUS scale." *Addict Behav* **34**(10): 830-837.

Hall, W. D. (2006). "Cannabis use and the mental health of young people." *Aust N Z J Psychiatry* **40**(2): 105-113.

Han, J., Kesner, P., Metna-Laurent, M., Duan, T., Xu, L., Georges, F., Koehl, M., Abrous, D. N., Mendizabal-Zubiaga, J., Grandes, P., Liu, Q., Bai, G., Wang, W., Xiong, L., Ren, W., Marsicano, G. y Zhang, X. (2012). "Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD." *Cell* **148**(5): 1039-1050.

- Harvey, M. A., Sellman, J. D., Porter, R. J. y Frampton, C. M. (2007). "The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition." *Drug Alcohol Rev* **26**(3): 309-319.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G. y Custiss, G. C. (2001). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid, TEA Ediciones S.A.
- Heinrichs, R. W. y Zakzanis, K. K. (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology* **12**(3): 426-445.
- Hemsley, D. R. (1976). "Attention and information processing in schizophrenia." *Br J Soc Clin Psychol* **15**(2): 199-209.
- Hemsley, D. R. (1993). "A simple (or simplistic?) cognitive model for schizophrenia." *Behav Res Ther* **31**(7): 633-645.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U. y van Os, J. (2005). "Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people." *BMJ* **330**(7481): 11.
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R. y Murray, R. M. (2008). "Gene-environment interplay between cannabis and psychosis." *Schizophr Bull* **34**(6): 1111-1121.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R. y Rice, K. C. (1991). "Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study." *J Neurosci* **11**(2): 563-583.

- Hermann, D., Lemenager, T., Gelbke, J., Welzel, H., Skopp, G. y Mann, K. (2009). "Decision making of heavy cannabis users on the Iowa Gambling Task: stronger association with THC of hair analysis than with personality traits of the Tridimensional Personality Questionnaire." *Eur Addict Res* **15**(2): 94-98.
- Hides, L., Dawe, S., Kavanagh, D. J. y Young, R. M. (2006). "Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study." *Br J Psychiatry* **189**: 137-143.
- Ho, B. C., Wassink, T. H., Ziebell, S. y Andreasen, N. C. (2011). "Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia." *Schizophr Res* **128**(1-3): 66-75.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H. y van den Bosch, R. J. (2002). "Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation?" *Psychiatry Res* **112**(1): 1-11.
- Hollingshead, A. B. y Redlich, F. C. (1958). *Social Class and Mental illness*. New York, John Wiley.
- Howitt, D. y Cramer, D. (2000). *First Steps in Research and Statistics*. Philadelphia, P.A., Taylor & Francis.
- Huber, G. (1997). "The heterogeneous course of schizophrenia." *Schizophr Res* **28**(2-3): 177-185.
- Huestis, M. A., Mitchell, J. M. y Cone, E. J. (1996). "Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in

- humans after single smoked doses of marijuana." *J Anal Toxicol* **20**(6): 441-452.
- IBM Corp (Released 2010). *IBM SPSS Statistics for Windows. Version 19.0.* Armonk, NY, IBM Corp.
- Jager, G. P. D. a., Block, R. I. P. D. c., Luijten, M. M. S. b. y Ramsey, N. F. P. D. a. (2010). "Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-Sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study. [Miscellaneous Article]." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **49**(6): 561-572.
- James, A., Hough, M., James, S., Winmill, L., Burge, L., Nijhawan, S., Matthews, P. M. y Zarei, M. (2011). "Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS)." *Schizophr Res* **128**(1-3): 91-97.
- Jentsch, J. D., Verrico, C. D., Le, D. y Roth, R. H. (1998). "Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat." *Neurosci Lett* **246**(3): 169-172.
- Jeyakumar, S. L. E., Warriner, E.M., Raval, V.V., y Ahmad, S.A. (2004). "Balancing the need for reliability and time efficiency: Short forms of the Weschler Adult Intelligence Scale-III." *Educational and Psychological Measurement* **64**: 71-87.
- Jockers-Scherubl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez-Carrillo de Castro, A. y Kuhl, K. P. (2007). "Cannabis induces

- different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**(5): 1054-1063.
- Joyal, C. C., Halle, P., Lapierre, D. y Hodgins, S. (2003). "Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia." *Schizophr Res* **63**(3): 297-299.
- Kahn, R. S. y Keefe, R. S. (2013). "Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus." *JAMA Psychiatry* **70**(10): 1107-1112.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D. y Ryan, N. (1997). "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**(7): 980-988.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Demler, O., Falloon, I. R., Gagnon, E., Guyer, M., Howes, M. J., Kendler, K. S., Shi, L., Walters, E. y Wu, E. Q. (2005). "The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." *Biol Psychiatry* **58**(8): 668-676.
- Kolliakou, A., Joseph, C., Ismail, K., Atakan, Z. y Murray, R. M. (2011). "Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use?" *Int J Dev Neurosci* **29**(3): 335-346.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G. y Van Os, J. (2008). "Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad." *Acta Psychiatr Scand* **118**(3): 209-213.

- Koskinen, J., Lohonen, J., Koponen, H., Isohanni, M. y Miettunen, J. (2010). "Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis." *Schizophr Bull* **36**(6): 1115-1130.
- Krysta, K., Krupka-Matuszczyk, I., Janas-Kozik, M., Stachowicz, M., Szymshal, J. y Rybakowski, J. K. (2012). "Inferior performance on selected neuropsychological tests in abstinent schizophrenia patients who have used cannabis." *Med Sci Monit* **18**(9): CR581-586.
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H. U., Hofler, M. y Henquet, C. (2011). "Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study." *BMJ* **342**: d738.
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T. y Nielssen, O. (2011). "Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis." *Arch Gen Psychiatry* **68**(6): 555-561.
- Leeson, V. C., Harrison, I., Ron, M. A., Barnes, T. R. y Joyce, E. M. (2012). "The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia." *Schizophr Bull* **38**(4): 873-880.
- Leon-Carrion, J., Garcia-Orza, J. y Perez-Santamaria, F. J. (2004). "Development of the inhibitory component of the executive functions in children and adolescents." *Int J Neurosci* **114**(10): 1291-1311.

- Lev-Ran, S., Imtiaz, S. y Le Foll, B. (2012). "Self-Reported Psychotic Disorders among Individuals with Substance Use Disorders: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." *Am J Addict* **21**(6): 531-535.
- Lev-Ran, S., Segev, A., Braw, Y. y Levkovitz, Y. (2012). "Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients." *Eur Psychiatry* **27**(5): 365-368.
- Lev-Ran, S., Le Foll, B., McKenzie, K., George, T. P. y Rehm, J. (2013). "Cannabis use and cannabis use disorders among individuals with mental illness." *Compr Psychiatry* **54**(6): 589-598.
- Lezak, M. D., Howieson, D.B., Bigler, E.D. y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. New York, Oxford University Press.
- Lipton, A. A. y Cancro, R. (1997). Esquizofrenia: manifestaciones clínicas. En Kaplan, H. I., Sadock, B.J. *Tratado de Psiquiatría*. Buenos Aires, Editorial Intermédica. **2**: 906-923.
- Liraud, F. y Verdoux, H. (2002). "Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders." *Encephale* **28**(2): 160-168.
- Lobbana, F., Barrowclough, C., Jeffery, S., Bucci, S., Taylor, K., Mallinson, S., Fitzsimmons, M. y Marshall, M. (2010). "Understanding factors influencing substance use in people with recent onset psychosis: A qualitative study." *Soc Sci Med* **70**(8): 1141-1147.
- Loberg, E. M. y Hugdahl, K. (2009). "Cannabis use and cognition in schizophrenia." *Front Hum Neurosci* **3**: 53.

- Lohr, D. y Birmaher, B. (1995). "Psychotic Disorders." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **4**: 237-254.
- Loughland, C. M., Lewin, T. J., Carr, V. J., Sheedy, J. y Harris, A. W. (2007). "RBANS neuropsychological profiles within schizophrenia samples recruited from non-clinical settings." *Schizophr Res* **89**(1-3): 232-242.
- Lupiáñez, J., Rueda, M. R., Ruz, M. y Tudela, P. (2000). "Processing of attended and ignored words in the parafovea: inhibitory aspects of semantic processing." *Psicológica* **21**: 233-257.
- Mackie, K. (2005). "Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system." *Handb Exp Pharmacol*(168): 299-325.
- Macleod, J., Davey Smith, G., Hickman, M. y Egger, M. (2007). "Cannabis and psychosis." *Lancet* **370**(9598): 1539; author reply 1539-1540.
- Machielsen, M., van der Sluis, S. y de Haan, L. (2010). "Cannabis use in patients with a first psychotic episode and subjects at ultra high risk of psychosis: impact on psychotic- and pre-psychotic symptoms." *Aust N Z J Psychiatry* **44**(8): 721-728.
- Malone, D. T., Hill, M. N. y Rubino, T. (2010). "Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models." *Br J Pharmacol* **160**(3): 511-522.
- Manning, V., Betteridge, S., Wanigaratne, S., Best, D., Strang, J. y Gossop, M. (2009). "Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder." *Schizophr Res* **114**(1-3): 98-104.

- Marco, E. M., Garcia-Gutierrez, M. S., Bermudez-Silva, F. J., Moreira, F. A., Guimaraes, F., Manzanares, J. y Viveros, M. P. (2011). "Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects." *Front Behav Neurosci* **5**: 63.
- Mata, I., Rodriguez-Sanchez, J. M., Pelayo-Teran, J. M., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J. L. y Crespo-Facorro, B. (2008). "Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis." *Psychol Med* **38**(9): 1257-1266.
- Mayoral, M., Zabala, A., Robles, O., Bombin, I., Andres, P., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Medina, O. y Arango, C. (2008). "Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study." *Eur Psychiatry* **23**(5): 375-383.
- McCleery, A., Addington, J. y Addington, D. (2006). "Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up." *Schizophr Res* **88**(1-3): 187-191.
- McLeod, D. R., Hoehn-Saric, R. y Stefan, R. L. (1986). "Somatic symptoms of anxiety: comparison of self-report and physiological measures." *Biol Psychiatry* **21**(3): 301-310.
- McPhillips, M. A., Kelly, F. J., Barnes, T. R., Duke, P. J., Gene-Cos, N. y Clark, K. (1997). "Detecting comorbid substance misuse among people

- with schizophrenia in the community: a study comparing the results of questionnaires with analysis of hair and urine." *Schizophr Res* **25**(2): 141-148.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R. y Moffitt, T. E. (2012). "Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife." *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**(40): E2657-2664.
- Meijer, J. H., Dekker, N., Koeter, M. W., Quee, P. J., van Beveren, N. J. y Meijer, C. J. (2012). "Cannabis and cognitive performance in psychosis: a cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings." *Psychol Med* **42**(4): 705-716.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V. y Seidman, L. J. (2009). "Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review." *Neuropsychology* **23**(3): 315-336.
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S. y Robinson, D. (2009). "A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia." *Schizophr Res* **113**(2-3): 138-144.
- Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad (2011). *Informe 2011. Observatorio español de la droga y las toxicomanías. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España*. Madrid, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. y Lewis, G. (2007). "Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review." *Lancet* **370**(9584): 319-328.
- Morgan, C. J., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S. y Curran, H. V. (2012). "Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being." *Psychol Med* **42**(2): 391-400.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Kapur, S. y Murray, R. M. (2009). "The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning." *Psychol Med* **39**(10): 1607-1616.
- Mueser, K. T. y McGurk, S. R. (2004). "Schizophrenia." *Lancet* **363**(9426): 2063-2072.
- Muller-Vahl, K. R. y Emrich, H. M. (2008). "Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia." *Expert Rev Neurother* **8**(7): 1037-1048.
- Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C. y Di Forti, M. (2007). "Cannabis, the mind and society: the hash realities." *Nat Rev Neurosci* **8**(11): 885-895.
- Newell, K. A., Zavitsanou, K., Jew, S. K. y Huang, X. F. (2007). "Alterations of muscarinic and GABA receptor binding in the posterior cingulate

- cortex in schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**(1): 225-233.
- Niesink, R. J. y van Laar, M. W. (2013). "Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC?" *Front Psychiatry* **4**: 130.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Gitlin, M., Subotnik, K. L., Snyder, K. S., Mintz, J. y Bartzokis, G. (1994). "The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study." *Acta Psychiatr Scand Suppl* **382**: 58-64.
- O'Shea, M., Singh, M. E., McGregor, I. S. y Mallet, P. E. (2004). "Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats." *J Psychopharmacol* **18**(4): 502-508.
- Organización Mundial de la Salud (1992). *CIE-10. Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid, Meditor.
- Parakh, P. y Basu, D. (2013). "Cannabis and psychosis: have we found the missing links?" *Asian J Psychiatry* **6**(4): 281-287.
- Parolaro, D. (2010). "Adolescent cannabis consumption and schizophrenia: epidemiological and experimental evidences." *Adicciones* **22**(3): 185-189.
- Paus, T., Keshavan, M. y Giedd, J. N. (2008). "Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?" *Nat Rev Neurosci* **9**(12): 947-957.

- Pencer, A. y Addington, J. (2003). "Substance use and cognition in early psychosis." *J Psychiatry Neurosci* **28**(1): 48-54.
- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1994). "Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia." *Psychiatry Res* **53**(1): 31-40.
- Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J. y Yurgelun-Todd, D. (1995). "The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research." *Drug Alcohol Depend* **38**(1): 25-34.
- Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A. y Yurgelun-Todd, D. (2002). "Cognitive measures in long-term cannabis users." *J Clin Pharmacol* **42**(11 Suppl): 41S-47S.
- Potvin, S., Briand, C., Pruteau, A., Bouchard, R. H., Lipp, O., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A. y Stip, E. (2005). "CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients." *Brain Cogn* **59**(1): 38-42.
- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K. y George, T. P. (2011). "The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis." *Schizophr Res* **128**(1-3): 111-116.
- Rabin, R. A., Zakzanis, K. K., Daskalakis, Z. J. y George, T. P. (2013). "Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia." *Psychiatry Res* **206**(2-3): 158-165.
- Rapado-Castro, M., Soutullo, C., Fraguas, D., Arango, C., Paya, B., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Graell, M., Baeza, I. y Bombin, I. (2010). "Predominance of symptoms over time

- in early-onset psychosis: a principal component factor analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale." *J Clin Psychiatry* **71**(3): 327-337.
- Reichenberg, A. (2010). "The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia." *Dialogues Clin Neurosci* **12**(3): 383-392.
- Reig, S., Moreno, C., Moreno, D., Burdalo, M., Janssen, J., Parellada, M., Zabala, A., Desco, M. y Arango, C. (2009). "Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis." *Schizophr Bull* **35**(1): 233-243.
- Reitan, R. M. y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tuscon, AZ, Neuropsychology Press.
- Remschmidt, H., Schulz, E., Martin, M., Fleischhaker, C. y Trott, G. E. (1994). "Early manifestations of schizophrenic psychoses." *Z Kinder Jugendpsychiatr* **22**(4): 239-252.
- Rentsch, J., Buntebart, E., Stadelmeier, A., Gallinat, J. y Jockers-Scherubl, M. C. (2011). "Differential effects of chronic cannabis use on preattentive cognitive functioning in abstinent schizophrenic patients and healthy subjects." *Schizophr Res* **130**(1-3): 222-227.
- Rijcken, C. A., Monster, T. B., Brouwers, J. R. y de Jong-van den Berg, L. T. (2003). "Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses?" *J Clin Psychopharmacol* **23**(6): 657-659.

- Ringen, P. A., Melle, I., Berg, A. O., Agartz, I., Spigset, O., Simonsen, C., Sundet, K. y Andreassen, O. A. (2013). "Cannabis use and premorbid functioning as predictors of poorer neurocognition in schizophrenia spectrum disorder." *Schizophr Res* **143**(1): 84-89.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Mata, I., Moreno-Calle, T., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Perianez, J. A., Vazquez-Barquero, J. L. y Crespo-Facorro, B. (2010). "Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients." *Schizophr Res* **124**(1-3): 142-151.
- SAS Institute Inc. (2011). *Base SAS® 9.3 Procedures Guide*. Cary, NC, SAS Institute Inc. .
- Sattler, J. M. (2001). *Assessment of Children: Cognitive Applications*. La Mesa, CA, Author.
- Schneider, M. y Koch, M. (2003). "Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats." *Neuropsychopharmacology* **28**(10): 1760-1769.
- Schnell, T., Koethe, D., Daumann, J. y Gouzoulis-Mayfrank, E. (2009). "The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* **205**(1): 45-52.
- Scholes, K. E. y Martin-Iverson, M. T. (2010). "Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. [Article]." *Psychological Medicine* **40**: 1635-1646.

- Schubart, C. D., van Gastel, W. A., Breetvelt, E. J., Beetz, S. L., Ophoff, R. A., Sommer, I. E., Kahn, R. S. y Boks, M. P. (2010). "Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences." *Psychol Med* [doi]10.1017/S0033291711000187X: 1-10.
- Seaton, B. E., Goldstein, G. y Allen, D. N. (2001). "Sources of heterogeneity in schizophrenia: the role of neuropsychological functioning." *Neuropsychol Rev* **11**(1): 45-67.
- Selemon, L. D. (2013). "A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function." *Transl Psychiatry* **3**: e238.
- Selten, J. P., Bosman, I. J., de Boer, D., Veen, N. D., van der Graaf, Y., Maes, R. A. y Kahn, R. S. (2002). "Hair analysis for cannabinoids and amphetamines in a psychosis incidence study." *Eur Neuropsychopharmacol* **12**(1): 27-30.
- Sevy, S., Burdick, K. E., Visweswaraiah, H., Abdelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E. y Bechara, A. (2007). "Iowa gambling task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders." *Schizophr Res* **92**(1-3): 74-84.
- Sevy, S., Robinson, D. G., Napolitano, B., Patel, R. C., Gunduz-Bruce, H., Miller, R., McCormack, J., Lorell, B. S. y Kane, J. (2010). "Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia." *Schizophr Res* **120**(1-3): 101-107.

- Sewell, R. A., Skosnik, P. D., Garcia-Sosa, I., Ranganathan, M. y D'Souza, D. C. (2010). "Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia." *Rev Bras Psiquiatr* **32 Suppl 1**: S15-30.
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H. y Aluwahlia, S. (1983). "A children's global assessment scale (CGAS)." *Arch Gen Psychiatry* **40**(11): 1228-1231.
- Solowij, N., Michie, P. T. y Fox, A. M. (1995). "Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use." *Biol Psychiatry* **37**(10): 731-739.
- Solowij, N. y Michie, P. T. (2007). "Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia?" *J Psychiatry Neurosci* **32**(1): 30-52.
- Solowij, N., Jones, K. A., Rozman, M. E., Davis, S. M., Ciarrochi, J., Heaven, P. C., Lubman, D. I. y Yucel, M. (2011). "Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users." *Psychopharmacology (Berl)* **216**(1): 131-144.
- Soutullo, C. (1999). "Traducción al Español de la Entrevista Diagnóstica: Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version (K-SADS-PL, 1996)." Retrieved Accessed May 2003, from <http://www.cun.es/la-clinica/departamentos-y-servicios-medicos/psiquiatria-y-psicologia-medica/mas-sobre-el-departamento/unidades/psiquiatria-infantil-y-adolescente>.

- Spreeen, O. y Strauss, E., Eds. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests (2nd Ed.) Administration, Norms and Commentary*. New York, Oxford University Press.
- Stahl, S. M. (2002). *Psicofarmacología esencial*. Barcelona, Ariel.
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N. y Van Os, J. (2004). "Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis." *Addiction* **99**(10): 1333-1341.
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R. y White, C. (2005). "Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up." *Schizophr Res* **75**(1): 135-137.
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D. y Izukawa, D. (2001). "The Trail Making Test: a study in focal lesion patients." *Psychol Assess* **13**(2): 230-239.
- Stuss, D. T. (2004). *The frontal lobes and Executive Functions: New Findings with implications for clinical assessment and treatment. Seminario: Conducta y Lóbulo Frontal*. Bilbao.
- Sugranyes, G., Flamarique, I., Parellada, E., Baeza, I., Goti, J., Fernandez-Egea, E. y Bernardo, M. (2009). "Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia." *Eur Psychiatry* **24**(5): 282-286.
- Thames, A. D., Arbid, N. y Sayegh, P. (2014). "Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users." *Addict Behav*(doi: 10.1016/j.addbeh.2014.01.019).

- Thoma, P., Wiebel, B. y Daum, I. (2007). "Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder." *Schizophr Res* **92**(1-3): 168-180.
- Tien, A. Y. y Anthony, J. C. (1990). "Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences." *J Nerv Ment Dis* **178**(8): 473-480.
- Tucker, P. (2009). "Substance misuse and early psychosis." *Australas Psychiatry* **17**(4): 291-294.
- Ulloa, R. E., Birmaher, B., Axelson, D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Ryan, N. D., Bridge, J. y Baugher, M. (2000). "Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **39**(3): 337-345.
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresan, A., Apiquian, R., Cortes, J., Arechavaleta, B., Foullieux, C., Martinez, P., Hernandez, L., Dominguez, E. y de la Pena, F. (2006). "Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)." *Actas Esp Psiquiatr* **34**(1): 36-40.
- Vadhan, N. P., Hart, C. L., van Gorp, W. G., Gunderson, E. W., Haney, M. y Foltin, R. W. (2007). "Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessed by a modified gambling task, in experienced marijuana users." *J Clin Exp Neuropsychol* **29**(4): 357-364.

- Vallee, M., Vitiello, S., Bellocchio, L., Hebert-Chatelain, E., Monlezun, S., Martin-Garcia, E., Kasanetz, F., Baillie, G. L., Panin, F., Cathala, A., Roullot-Lacarriere, V., Fabre, S., Hurst, D. P., Lynch, D. L., Shore, D. M., Deroche-Gamonet, V., Spampinato, U., Revest, J. M., Maldonado, R., Reggio, P. H., Ross, R. A., Marsicano, G. y Piazza, P. V. (2014). "Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication." *Science* **343**(6166): 94-98.
- Vallejo, G. y Lozano, L. M. (2006). "Multivariate repeated measures designs." *Psicothema* **18**(2): 293-299.
- Vallejo, J. (2011). *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría*. Barcelona, Masson.
- Van Mastrigt, S., Addington, J. y Addington, D. (2004). "Substance misuse at presentation to an early psychosis program." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **39**(1): 69-72.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R. y Verdoux, H. (2002). "Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study." *Am J Epidemiol* **156**(4): 319-327.
- van Os, J. y Kapur, S. (2009). "Schizophrenia." *Lancet* **374**(9690): 635-645.
- van Os, J., Kenis, G. y Rutten, B. P. (2010). "The environment and schizophrenia." *Nature* **468**(7321): 203-212.
- van Winkel, R., van Beveren, N. J., Simons, C., RS, S. K., Linszen, D. H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L. y Myin-Germeys, I. (2011). "AKT1 Moderation of

- Cannabis-Induced Cognitive Alterations in Psychotic Disorder." *Neuropsychopharmacology* **36**(12): 2529-2537.
- Vendrell, P., Junque, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J. y Grafman, J. (1995). "The role of prefrontal regions in the Stroop task." *Neuropsychologia* **33**(3): 341-352.
- Verrico, C. D., Jentsch, J. D. y Roth, R. H. (2003). "Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats." *Synapse* **49**(1): 61-66.
- Volkmar, F. R. (1996). "Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **35**(7): 843-851.
- Wadsworth, E. J., Moss, S. C., Simpson, S. A. y Smith, A. P. (2006). "Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers." *J Psychopharmacol* **20**(1): 14-23.
- Ward, R. J., Lallemand, F. y de Witte, P. (2014). "Influence of adolescent heavy session drinking on the systemic and brain innate immune system." *Alcohol Alcohol* **49**(2): 193-197.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio, Texas, The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2001). *Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-Revisada*. Madrid.
- Wechsler, D. (2001). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos- III*. Madrid, TEA Ediciones, S.A.

- Wegener, N. y Koch, M. (2009). "Behavioural disturbances and altered Fos protein expression in adult rats after chronic pubertal cannabinoid treatment." *Brain Res* **1253**: 81-91.
- Weiser, M., Knobler, H. Y., Noy, S. y Kaplan, Z. (2002). "Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia." *Am J Med Genet* **114**(8): 949-955.
- Werry, J. S. (1992). "Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R." *J Autism Dev Disord* **22**(4): 601-624.
- Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D'Amelio, R., Falkai, P. y Caspari, D. (2007). "Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **257**(4): 203-210.
- Wolford, G. L., Rosenberg, S. D., Drake, R. E., Mueser, K. T., Oxman, T. E., Hoffman, D., Vidaver, R. M., Luckoor, R. y Carrieri, K. L. (1999). "Evaluation of methods for detecting substance use disorder in persons with severe mental illness." *Psychol Addict Behav* **13**(4): 313-326.
- World Medical Association (2013). "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." *JAMA* **310**(20): 2191-2194.
- Yucel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., Conus, P., Takagi, M. J., Fornito, A., Wood, S. J., McGorry, P. D. y Pantelis, C. (2012). "The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of

- existing findings and new data in a first-episode sample." *Schizophr Bull* **38**(2): 316-330.
- Zabala, A., Eguiluz, J. I., Segarra, R., Enjuto, S., Ezcurra, J., Gonzalez Pinto, A. y Gutierrez, M. (2009). "Cognitive performance and cigarette smoking in first-episode psychosis." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **259**(2): 65-71.
- Zabala, A., Rapado, M., Arango, C., Robles, O., de la Serna, E., Gonzalez, C., Rodriguez-Sanchez, J. M., Andres, P., Mayoral, M. y Bombin, I. (2010). "Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **260**(3): 225-233.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I. y Lewis, G. (2002). "Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study." *BMJ* **325**(7374): 1199.
- Zavitsanou, K., Garrick, T. y Huang, X. F. (2004). "Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **28**(2): 355-360.
- Zubin, J. y Spring, B. (1977). "Vulnerability--a new view of schizophrenia." *J Abnorm Psychol* **86**(2): 103-126.

The background features three sets of concentric circles in shades of gold and yellow, positioned in the top right, middle right, and bottom right. Two thin gold lines intersect diagonally across the page, one from the top left and another from the top right.

APÉNDICE

APÉNDICE: PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

APÉNDICE 1. DÍGITOS EN ORDEN DIRECTO DEL WAIS-III

ORDEN DIRECTO Elemento/Intento			Punt. intento		Puntuación elemento		
1	1	1-7	0	1	0	1	2
	2	6-3	0	1			
2	1	5-8-2	0	1	0	1	2
	2	6-9-4	0	1			
3	1	6-4-3-9	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-6	0	1			
4	1	4-2-7-3-1	0	1	0	1	2
	2	7-5-8-3-6	0	1			
5	1	6-1-9-4-3-7	0	1	0	1	2
	2	3-9-2-4-8-7	0	1			
6	1	5-9-1-7-4-2-8	0	1	0	1	2
	2	4-1-7-9-3-8-6	0	1			
7	1	5-8-1-9-2-6-4-7	0	1	0	1	2
	2	3-8-2-9-5-1-7-4	0	1			
8	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	0	1	0	1	2
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0	1			
Puntuación en orden directo (máx. 16)							

APÉNDICE 2. SUBTEST DÍGITOS EN ORDEN INVERSO DEL WAIS-III

ORDEN INVERSO Elemento/Intento			Punt. Intento		Puntuación elemento		
1	1	2-4	0	1	0	1	2
	2	5-7	0	1	0	1	2
2	1	6-2-9	0	1	0	1	2
	2	4-1-5	0	1	0	1	2
3	1	3-2-7-9	0	1	0	1	2
	2	4-9-6-8	0	1	0	1	2
4	1	1-5-2-8-6	0	1	0	1	2
	2	6-1-8-4-3	0	1	0	1	2
5	1	5-3-9-4-1-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-4-8-5-6	0	1	0	1	2
6	1	8-1-2-9-3-6-5	0	1	0	1	2
	2	4-7-3-9-1-2-8	0	1	0	1	2
7	1	9-4-3-7-6-2-5-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-1-9-6-5-3	0	1	0	1	2
Puntuación orden inverso (máxima=14)							

APÉNDICE 5. TEST DE STROOP, CONSTANTES PARA LA CORRECCIÓN POR EDAD

Edad	Palabra	Color	Palabra Color
7	52	40	26
8	46	36	24
9	41	29	20
10	34	24	16
11	26	16	11
12	15	10	7
13	10	7	5
14	5	0	2
15	3	0	0

APÉNDICE 6. SUBTEST LETRAS Y NÚMEROS DEL WAIS-III

	Intento	Elemento	Respuesta correcta	Punt. Intento		Puntuación elemento			
1	1	L-2	2-L	0	1	0	1	2	3
	2	6-P	6-P	0	1	0	1	2	3
	3	B-5	5-B	0	1	0	1	2	3
2	1	F-7-L	7-F-L	0	1	0	1	2	3
	2	R-4-D	4-D-R	0	1	0	1	2	3
	3	H-1-8	1-8-H	0	1	0	1	2	3
3	1	T-9-A-3	3-9-A-T	0	1	0	1	2	3
	2	V-1-J-5	1-5-J-V	0	1	0	1	2	3
	3	7-N-4-L	4-7-L-N	0	1	0	1	2	3
4	1	8-D-6-G-1	1-6-8-D-G	0	1	0	1	2	3
	2	K-2-C-7-S	2-7-C-K-S	0	1	0	1	2	3
	3	5-P-3-Y-9	3-5-9-P-Y	0	1	0	1	2	3
5	1	M-4-E-7-Q-2	2-4-7-E-M-Q	0	1	0	1	2	3
	2	W-8-H-5-F-3	3-5-8-F-H-W	0	1	0	1	2	3
	3	6-G-9-A-2-S	2-6-9-A-G-S	0	1	0	1	2	3
6	1	R-3-B-A-Z-1-C	1-3-4-B-C-R-Z	0	1	0	1	2	3
	2	5-T-9-J-2-X-7	2-5-7-9-J-T-X	0	1	0	1	2	3
	3	E-1-H-B-R-4-D	1-4-8-D-E-H-R	0	1	0	1	2	3
7	1	5-H-9-S-2-N-6-A	2-5-6-9-A-H-N-S	0	1	0	1	2	3
	2	D-1-R-9-B-A-K-3	1-3-4-9-B-D-K-R	0	1	0	1	2	3
	3	7-M-2-T-6-F-1-Z	1-2-6-7-F-M-T-Z	0	1	0	1	2	3
Puntuación directa (máxima=21)									

APÉNDICE 7. RECONOCIMIENTO DE LA PRUEBA TAVEC

ITEM	¿S/N?	DESGLOSE					
Zapatos		A					
Orégano			BC				
Lenguados				NC			
Reloj							NR
Tierra						RF	
Canela					PR		
Medias		A					
Sábanas							NR
Mecedora						RF	
Pala		A					
Mandarinas		A					
Cazuela			BC				
Fresas				NC			
Bombones						RF	
Comino		A					
Libros							NR
Taladradora		A					
Vitaminas							NR
Clavel						RF	
Uvas		A					
Hilo							NR
Chaqueta					PR		
Limones		A					
Truchas				NC			
Azafrán		A					
Silbatos						RF	
Ajo			BC				
Cazadora		A					
Alfombra							NR
Romero		A					
Guantes		A					
Manzanas					PR		
						RF	
Piña		A					
Sierra		A					
Albaricoques			BC				
Aspirinas						RF	
Cartera							NR
Tornillos		A					
Batidora				NC			
Tenazas					PR		
Laurel		A					
Plumero						RF	
Jabón							NR
TOTALES							
		A	BC	NC	PR	RF	NR

APÉNDICE 8. PLANTILLA DE LA PRUEBA DE FLUIDEZ VERBAL FAS, VERSIÓN ESPAÑOLA (PTM)

ASOCIACION CONTROLADA DE PALABRAS (VERBAL FLUENCY)

P	T	M	ANIMALES
0-15 s	0-15 s	0-15 s	0-15 s
15-30 s	15-30 s	15-30 s	15-30 s
30-45 s	30-45 s	30-45 s	30-45 s
45-60 s	45-60 s	45-60 s	45-60 s
TOTAL: Intrusiones: Perseveraciones	TOTAL: Intrusiones: Perseveraciones	TOTAL: Intrusiones: Perseveraciones	TOTAL: Intrusiones: Perseveraciones

APÉNDICE 9. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

PROTOCOLO DE NEUROPSICOLOGÍA	
1.	Dígitos en orden directo e inverso (WAIS-III)
2.	Letras y Números (WAIS-III)
3.	TMT A y B
4.	Vocabulario (WAIS-III)
5.	Cubos (WAIS-III)
6.	Test Stroop
7.	FAS
8.	CPT-II
9.	TAVEC (subtests RL-CP y RCI-CP)
10.	WSCT
11.	TAVEC (subtests RL-LP y RCI-LP)

